



Vera Lúcia Marques da Silva **Síntese e transformação de 3-estirilcromonas e 3-(2-hidroxifenil)pirazóis com potencial actividade analgésica**



Vera Lúcia Marques da Silva **Síntese e transformação de 3-estirilcromonas e 3-(2-hidroxifenil)pirazóis com potencial actividade analgésica**

dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Química, realizada sob a orientação científica do Doutor Artur Manuel Soares da Silva, Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Apoio financeiro do POCI 2010 no âmbito do III Quadro Comunitário de Apoio.



Apoio financeiro da FCT e do FSE no âmbito do III Quadro Comunitário de Apoio.



União Europeia
Fundo Social Europeu

*Ao meu marido
Aos meus pais e irmão*

o júri

presidente

Prof. Doutor Artur da Rosa Pires

professor catedrático da Secção Autónoma de Ciências Sociais, Jurídicas e Políticas da Universidade de Aveiro

Prof. Doutora Ana Maria Félix Trindade Lobo

professora catedrática do Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa

Prof. Doutor José Abrunheiro da Silva Cavaleiro

professor catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor Artur Manuel Soares da Silva

professor catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor Augusto Costa Tomé

professor associado com agregação do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Prof. Doutora Diana Cláudia Gouveia Alves Pinto

professora auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Doutora Nadine Jagerovic

científico titular do Instituto de Química Médica do Consejo Superior de Investigaciones Científicas de Madrid

agradecimentos

Ao Professor Doutor Artur Silva, orientador desta dissertação, o meu sincero reconhecimento pelos preciosos ensinamentos e incentivos que me transmitiu, pelo exemplo académico e pelo rigor científico que com ele tive o privilégio de aprender. Agradeço ainda a disponibilidade dispensada ao longo de todo o desenvolvimento deste trabalho e a amizade que ao longo destes anos partilhou comigo.

Ao Professor Doutor José Cavaleiro, Professor Catedrático do grupo de disciplinas de Química Orgânica, do Departamento de Química da Universidade de Aveiro, pelo apoio prestado ao longo da realização deste trabalho.

À Doutora Diana Pinto, pela valiosa colaboração prestada ao longo da execução do trabalho, pela sua amizade e por todos os ensinamentos que me transmitiu.

À Doutora Nadine Jagerovic do IQM-CSIQ de Madrid, desejo expressar o meu reconhecimento pelo apoio e interesse dedicado à realização deste trabalho e pela colaboração que me permitiu estabelecer com a Universidade do País Vasco, a qual foi importante para o desenrolar deste trabalho.

Ao Doutor Luís Felipe Callado, do Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade do País Vasco, desejo expressar o meu agradecimento pela sua valiosa orientação científica e ensinamentos que me transmitiu aquando da minha estadia no seu laboratório, pela disponibilidade do seu tempo, incentivo e interesse dedicado à realização de uma parte deste trabalho. Agradeço ainda a hospitalidade e apoio financeiro que me concedeu durante a minha permanência no seu laboratório.

À Fundação para a Ciência e Tecnologia, pela concessão de uma Bolsa de Doutoramento (Ref. SFRH/BD/6647/2001) que permitiu a realização deste trabalho.

À Universidade de Aveiro e ao seu Departamento de Química pela disponibilização dos meios necessários à execução experimental deste trabalho.

Ao Lic. Hilário Tavares e à Doutora Diana Patoilo pelo contributo prestado na obtenção dos espectros de RMN.

À Lic. Cristina Barros, pelo contributo prestado na obtenção dos espectros de massa.

À Dr.^a Maria Fernanda Lucas agradeço o contributo prestado na obtenção das análises elementares.

A todos os colegas do laboratório de Química Orgânica agradeço a ajuda e a amizade demonstrada durante este período de convivência.

O meu agradecimento a todos os funcionários do Departamento de Química da Universidade de Aveiro, salientando pela sua amizade os que mais directamente colaboram com o grupo de Química Orgânica.

Ao Doutor Javier Meana, à Doutora Anne, à Rebecca, à Arantza e a todos os colegas do laboratório de Farmacologia, da Universidade do País Vasco agradeço a hospitalidade, a amizade e disponibilidade constantes e os bons momentos que com eles tive o prazer de passar durante a minha estadia naquele laboratório.

Um agradecimento especial aos meus amigos, em particular à Regina, à Marta à Mónica e à Ana pelo companheirismo, prontidão e amizade demonstrada ao longo destes anos, em todos os momentos.

Ao meu marido: Rui, agradeço-te o apoio e o amor incondicional que sempre me transmitiste ao longo deste trabalho, em especial durante a escrita da tese. A tua compreensão e dedicação foram muito importantes. Sem o teu apoio, tudo teria sido mais difícil. Obrigada por tudo.

Ao meu irmão, pelo seu apoio e incentivo constantes, tão importantes para encarar os momentos menos bons da melhor forma.

Aos meus pais, pelas horas roubadas de seu convívio. Esta tese dedico-a também a vós. O sentido de responsabilidade, a honestidade, assim como muitos dos outros valores que me soubeste transmitir desde muito cedo, foram essenciais para encarar este trabalho com entusiasmo e para vencer as adversidades que foram surgindo. Obrigada pela vossa presença constante, pela vossa preocupação e pelo vosso apoio.

palavras-chave

3-estirilcromonas, pirazóis, microondas, Diels-Alder, avaliação da actividade canabinóide, "binding".

resumo

Nas últimas décadas, tem-se assistido a um crescente interesse da comunidade científica na procura de compostos biologicamente activos. Sem dúvida que esse interesse resulta da possível utilização desses compostos no tratamento de várias doenças. As estirilcromonas, os pirazóis e os indazóis constituem classes importantes de compostos que têm sido alvo de pesquisa na procura de novas moléculas com potencial utilização na indústria farmacêutica. Esta dissertação reporta estudos de síntese, caracterização estrutural e avaliação biológica destas três classes de compostos.

Na primeira parte apresenta-se uma breve revisão bibliográfica sobre a ocorrência, actividade biológica e nomenclatura de 3-estirilcromonas e de pirazóis. Os métodos clássicos de síntese destes compostos são também revistos sumariamente. No primeiro capítulo descreve-se a síntese de (*Z*)- e (*E*)-3-estirilcromonas por reacção de Wittig de 3-formilcromonas e iletos benzílicos, em condições de aquecimento clássicas, e através da condensação de cromonas com ácidos fenilacéticos e fenilmalónicos, em condições de aquecimento clássicas e sob irradiação com microondas. Este segundo método é diastereosselectivo, tendo-se obtido apenas o isómero (*E*). Verificou-se que a principal vantagem da utilização de radiação microondas está relacionada com a diminuição drástica do tempo da reacção, tendo-se obtido igualmente bons rendimentos.

Algumas das 3-estirilcromonas sintetizadas foram usadas como precursoras na síntese de novos derivados de (*Z*)- e (*E*)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis, através da reacção com hidrato de hidrazina. Este tema constitui o assunto do segundo capítulo da primeira parte.

No terceiro capítulo é apresentada uma revisão bibliográfica sobre os métodos de síntese de indazóis e em seguida descrevem-se as transformações de (*Z*)- e (*E*)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis em 1*H*-indazóis através de transformações de Diels-Alder. Inicialmente procedeu-se à protecção do NH do 1*H*-pirazol através de uma reacção de *N*-acetilação, já que esta protecção é essencial para evitar reacções secundárias na reacção de cicloadição. Os (*Z*)- e (*E*)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis praticamente não reagem como dienos em condições clássicas, mas com microondas originaram os cicloaductos em bons rendimentos e tempos de reacção curtos. Estudou-se a reactividade destes 1*H*-pirazóis, como dienos, sob radiação microondas perante diferentes dienófilos, tendo-se verificado que os isómeros *trans* são mais reactivos. Seguidamente procedeu-se à oxidação dos cicloaductos com DDQ. Na reacção de oxidação ocorreu também a clivagem do grupo acetilo, evitando-se deste modo a reacção de desprotecção do NH em meio ácido. Estabeleceu-se assim um novo método de síntese de 1*H*-indazóis.

A segunda parte desta dissertação é dedicada à síntese e estudo das relações estrutura-actividade de uma série de compostos do tipo pirazol, sintetizados com o objectivo de avaliar a sua afinidade para receptores canabinóides do tipo CB₁. Estes compostos são 1*H*-pirazóis que têm em comum a presença de cadeias alquílicas de 10 ou 12 átomos de carbono na sua estrutura. No primeiro capítulo são apresentadas algumas considerações básicas sobre a teoria de receptores e os estudos de estrutura química – actividade biológica. No segundo capítulo descreve-se a síntese de (*Z*)- e (*E*)-1-alkil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis. A síntese destes compostos consiste numa simples reacção de *N*-alquilação de (*Z*)- e (*E*)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis que conduz à formação de isómeros, que foram separados por cromatografia em camada fina. No terceiro capítulo descreve-se a síntese de 1-alkil-3(5)-

(4-cloro-2-hidroxifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis. São apresentados os dois métodos desenvolvidos para a síntese destes compostos e efectuado um estudo comparativo entre eles. Por fim, descreve-se no quarto capítulo a avaliação biológica dos pirazóis sintetizados na segunda parte do trabalho, nomeadamente o estudo da sua afinidade para receptores canabinóides do tipo CB₁, recorrendo a ensaios de “binding” ou união competitiva de radioligandos.

Todos os compostos sintetizados foram caracterizados estruturalmente recorrendo a estudos de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) os quais incluíram a obtenção de espectros de ¹H, ¹³C, e estudos bidimensionais de correlação espectroscópica homo e heteronuclear e de efeito nuclear de Overhauser. Estes estudos foram essenciais no estabelecimento da estereoquímica presente em alguns dos compostos sintetizados, nomeadamente nos cicloaductos. Foram também obtidos os espectros de massa e as análises elementares ou em alguns casos espectros de massa de alta resolução.

keywords

3-styrylchromones, pyrazoles, microwave, Diels-Alder, evaluation of cannabimimetic activity, binding.

abstract

In the last decades the scientific community has been searching for new compounds with improved biological activities. This interest is due to the possible applications of these compounds in the treatment of various diseases. Styrylchromones, pyrazoles and indazoles are three classes of compounds with promising applications in the pharmaceutical industry and therefore they have been subject of various searching programmes. Here we report our work on the synthesis, structural characterization and biological evaluation of these three classes of compounds.

In the first part of this dissertation a review of the natural occurrence, biological activity, nomenclature and the most important synthetic methods of 3-styrylchromones and pyrazoles is presented. In the first chapter the synthesis of 3-styrylchromones by the Wittig reaction of 3-formylchromones and benzyl ylides, or using the Knoevenagel condensation of 3-formylchromones with phenylacetic and phenylmalonic acids, in classical conditions or under microwave irradiation is discussed. This Knoevenagel condensation is a diastereoselective method which affords only (*E*)-3-styrylchromones. The great advantages of microwave irradiation is the shortening of the reaction time and good yields. The transformation of 3-styrylchromones into (*E*)- and (*Z*)-3-(2-hydroxyphenyl)-4-styryl-1*H*-pyrazoles through the reaction with hydrazine hydrate is reported on the second chapter.

Studies on the Diels-Alder transformations of (*E*)- and (*Z*)-3-(2-hydroxyphenyl)-4-styryl-1*H*-pyrazoles into 1*H*-indazoles derivatives are described in the third chapter, and also a review about the methods to synthesise indazoles. First, (*E*)- and (*Z*)-3-(2-hydroxyphenyl)-4-styryl-1*H*-pyrazoles were *N*-acetylated to avoid the formation of by-products in the Diels-Alder reaction conditions. These 1*H*-pyrazoles were almost unreactive as dienes in the classical Diels-Alder reaction conditions but under microwave irradiation cycloadducts were obtained in good yields and short reaction time. (*E*)-3-(2-hydroxyphenyl)-4-styryl-1*H*-pyrazole isomers are more reactive than *Z* isomers. These cycloadducts were oxidised into the 1*H*-indazoles derivatives with DDQ and *N*-deacetylation reaction also occurred at the same time.

The second part of this dissertation is dedicated to the synthesis and structure-activity relationship studies of a series of pyrazole type compounds synthesised to be biologically evaluated using competition binding assays. These compounds possess an aliphatic chain with 10 or 12 carbon atoms in their structure. In the first chapter of this second part we presented some important considerations about structure-activity relationship and the receptors theory. These considerations are important to understand the developed work and the obtained results. In the second chapter the synthesis of (*Z*)- and (*E*)-1-alkyl-3-(2-hydroxyphenyl)-4-styryl-1*H*-pyrazoles through the *N*-alkylation reaction of

(*Z*)- and (*E*)-3-(2-hydroxyphenyl)-4-styryl-1*H*-pyrazoles is described. The reaction afforded a mixture of isomers which were separated by thin layer chromatography. In the third chapter the synthesis of 1-alkyl-3(5)-(4-chloro-2-hydroxyphenyl)-5(3)-(2,4-dichlorophenyl)-1*H*-pyrazoles using two different methods is described. A comparative study between these two methods was done. Finally in the fourth chapter, we reported our studies on the biological evaluation of these 1-alkyl-1*H*-pyrazoles mainly the study of their affinity for CB₁-type cannabinoid receptors, using competition binding assays. All the synthesised compounds were characterised using modern analytical techniques, with special emphasis on exhaustive nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopic studies. These NMR studies include ¹H, ¹³C, two dimensional homonuclear correlated spectroscopy (COSY), heteronuclear correlated spectroscopy (HETCOR or HSQC and HMBC) experiments and NOESY. Mass spectrometry and elemental analysis were also obtained.

ABREVIATURAS

AcOH	Ácido acético
BSA	Albumina Sérica Bovina
CB ₁	Receptor canabinóide subtipo 1
CB ₂	Receptor canabinóide subtipo 2
COSY	Correlação espectroscópica homonuclear, bidimensional, em RMN
δ	Desvio químico em relação ao tetrametilsilano (em ppm)
$\Delta\delta$	Diferença de desvios químicos (em ppm)
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
ddd	Duplo dupleto de dupletos
dt	Duplo tripleto
DCC	<i>N,N'</i> -diciclo-hexilcarbodiimida
DDQ	5,6-Diciano-2,3-dicloro-1,4-benzoquinona
DEAZD	Azodicarboxilato de dietilo
DMAD	Acetilenodicarboxilato de dimetilo
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
EM	Espectrometria de massa
EMAR	Espectrometria de massa de alta resolução
ES	Electrospray
EtOH	Etanol
FAB	Ionização por bombardeamento com átomos rápidos
HETCOR	Correlação espectroscópica heteronuclear, bidimensional, em RMN (detecção directa)
HMBC	Correlação espectroscópica heteronuclear a longa distância, bidimensional, em RMN (detecção inversa)

HSQC	Correlação espectroscópica heteronuclear, bidimensional, em RMN (detecção inversa)
IE	Impacto electrónico
Int. rel.	Intensidade relativa
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
IC ₅₀	Concentração de composto correspondente à inibição de 50% dos receptores
<i>J</i>	Constante de acoplamento (em Hz)
K _i	Constante de inibição ou Constante de afinidade
Lit.	Literatura
m	Multipeto
M ⁺	Ião molecular
MALDI TOF/TOF	“Matrix-assisted laser desorption/ionisation-time of flight mass spectrometry”
Me	Metilo
MeOH	Metanol
MP	Propiolato de metilo
MW	Microondas
m/z	Relação massa/ carga (espectrometria de massa)
NBA	Álcool 3-nitrobenzílico
NPMI	<i>N</i> -Fenilmaleimida
NOE	Efeito nuclear de Overhauser
NOESY	Espectroscopia de efeito nuclear de Overhauser e de troca
OBn	Benziloxilo
OMe	Metoxilo
p.f	Ponto de fusão
Ph	Fenilo
ppm	Partes por milhão
PTAD	4-Fenil-1,2,4-triazol-3,5-diona

Py	Piridina
q	Quarteto
quint.	Quinteto
Rf	Factor de retardo
RMN de ^{13}C	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN de ^1H	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de próton
rpm	Rotações por minuto
s	Singuleto
t	Tripleto
TCNE	Tetracianoetileno
TFA	Ácido trifluoracético
THF	Tetra-hidrofurano
tlc	Cromatografia de camada fina
TMS	Tetrametilsilano
Tris	Tris(hidroximetil)aminometano
tt	Triplo tripleto
η	Rendimento

ÍNDICE GERAL

Agradecimentos	ix
Resumo	xi
Abstract	xiii
Abreviaturas	xv
Índice geral.....	xix

PARTE I

Capítulo 1 – Síntese de 3-estirilcromonas

1. Introdução	5
1.1. Nomenclatura	11
1.1.1. Nomenclatura de compostos precursores e intermediários na síntese de 3-estirilcromonas.....	11
1.1.1.1. Acetofenonas	11
1.1.1.2. 3-Formilcromonas.....	12
1.1.2. Nomenclatura de 3-estirilcromonas.....	12
2. Síntese de 3-estirilcromonas	13
2.1. Síntese e reactividade de 3-formilcromonas	13
2.1.1. Síntese de 3-formilcromonas metoxiladas usadas neste trabalho.....	17
2.2. Reacção de Wittig	18
2.2.1. Os iletos de fósforo.....	19
2.2.2. O composto carbonílico.....	21
2.2.3. Mecanismo da reacção de Wittig.....	21
2.2.4. Estereoquímica da reacção de Wittig	22
2.3. Síntese de 3-estirilcromonas através da reacção de Wittig	24
2.4. Síntese de 3-estirilcromonas através da condensação de Knoevenagel de 3-formilcromonas com ácidos fenilacéticos.....	26

2.4.1. Mecanismo da condensação de Knoevenagel	32
2.5. Síntese de 3-estirilcromonas através da condensação de Knoevenagel de 3-formilcromonas com o ácido fenilmalónico	34
3. Caracterização estrutural de 3-estirilcromonas e compostos precursores	35
3.1. Caracterização por RMN	35
3.1.1. Caracterização de 3-formilcromonas	35
3.1.2. Caracterização de 3-estirilcromonas	37
3.1.2.1. Caracterização de 3-estirilcromonas <i>para</i> -substituídas no anel B com e sem substituintes no anel A.....	37
3.1.2.2. Caracterização de 3-estirilcromonas <i>orto</i> -substituídas no anel B	46
3.1.2.3. Caracterização de 6-cloro- e 6-metil-3-estirilcromonas obtidas por condensação de 3-formilcromonas com o ácido fenilmalónico	55
3.2. Caracterização por espectrometria de massa.....	57
3.2.1. Caracterização de 3-formilcromonas	57
3.2.2. Caracterização de 3-estirilcromonas	60
3.2.2.1. Caracterização de 3-estirilcromonas <i>para</i> -substituídas no anel B com e sem substituintes no anel A.....	60
3.2.2.2. Caracterização de 3-estirilcromonas <i>orto</i> -substituídas no anel B	61
3.2.2.3. Caracterização de 6-cloro- e 6-metil-3-estirilcromonas obtidas por condensação de 3-formilcromonas com o ácido fenilmalónico	63
4. Procedimento experimental.....	64
4.1. Reagentes, solventes, sílicas e equipamento utilizados	64
4.2. Metilação de 2'-hidroxiacetofenonas	65
4.3. Síntese de 3-formilcromonas metoxiladas	66
4.4. Síntese de (Z)- e (E)-3-estirilcromonas	67
4.4.1. Síntese de (Z)- e (E)-3-estirilcromonas por reacção de Wittig de 3-formilcromonas com ileto benzílico.....	67
4.4.2. Síntese de (Z)- e (E)-3-estirilcromonas pela condensação de Knoevenagel de 3-formilcromonas com ácidos fenilacéticos	67
4.4.3. Síntese de (E)-6-cloro- e 6-metil-3-estirilcromonas pela condensação de Knoevenagel de 3-formilcromonas com o ácido fenilmalónico.....	80
Anexo 1	83

5. Bibliografia.....	85
-----------------------------	-----------

Capítulo 2 – Síntese de 4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis

1. Introdução	91
1.1. Ocorrência natural de pirazóis.....	92
1.2. Métodos de síntese de pirazóis	94
1.2.1. Reacção de compostos carbonílicos α,β -insaturados com hidrazinas.....	95
1.2.2. Reacção de compostos β -dicarbonílicos e seus derivados funcionais com hidrazinas	97
1.2.3. Síntese a partir de epóxidos de cetonas α,β -insaturadas	98
1.2.4. Síntese a partir de compostos carbonílicos acetilénicos.....	98
1.2.5. Síntese a partir de vários compostos heterocíclicos por reacção com derivados de hidrazina.....	99
1.2.6. Síntese a partir de pirazolinas	102
1.2.7. Síntese a partir de hidrazonas	103
1.3. Nomenclatura de pirazóis	104
2. Síntese de (Z)- e (E)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1<i>H</i>-pirazóis a partir de (Z)- e (E)-3-estirilcromonas.....	106
2.1. Introdução.....	106
2.2. Reacção de (Z)- e (E)-3-estirilcromonas com o hidrato de hidrazina	111
2.3. Mecanismo da reacção de síntese de pirazóis a partir de 3-estirilcromonas	112
3. Caracterização estrutural de (Z)- e (E)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1<i>H</i>-pirazóis	116
3.1. Caracterização por RMN.....	116
3.2. Caracterização por espectrometria de massa.....	132
4. Procedimento experimental	136
4.1. Reagentes, solventes, sílicas e equipamento utilizados.....	136
4.2. Síntese de (Z)- e (E)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1 <i>H</i> -pirazóis	136
Anexo 2	153
5. Bibliografia.....	155

Capítulo 3 – Reacções de Diels-Alder de 4-estiril-1*H*-pirazóis: síntese de 1*H*-indazóis

1. Introdução.....	161
1.1. Actividade biológica e estrutura dos indazóis.....	161
1.2. Nomenclatura de indazóis	163
1.3. Métodos de síntese de indazóis	164
1.3.1. Métodos que envolvem a formação de uma ligação N-N e de uma ligação N-C.....	164
1.3.1.1. Síntese a partir de 2-alkil-anilinas	164
1.3.1.2. Síntese a partir de 2-alkil-anilinas por diazotização seguida de ciclização reductiva	165
1.3.1.3. Síntese a partir da reacção de 2-alkil-2-nitrobenzenos substituídos com aminas	166
1.3.2. Métodos que envolvem a formação de duas ligações N-C	166
1.3.2.1. Síntese a partir da reacção de 1-alkil-2-haloarilos de 2-hidroxi-alkil-cetonas ou de 1-alkil-2-azidoarenos com hidrazinas	167
1.3.2.2. Síntese a partir da reacção de 2-alkil-ciclo-hexanonas com hidrazinas	168
1.3.3. Métodos que envolvem a formação de uma ligação N-C e de uma ligação C-C.....	169
1.3.3.1. Síntese a partir da reacção de azobenzenos com um fragmento C-1 <i>via</i> formação de complexos metálicos.....	169
1.3.3.2. Síntese a partir de ciclo-hexanodionas, benzoquinonas e hidrazonas	170
1.3.3.3. Síntese a partir da reacção de benzoquinonas com diazoalcanos.....	170
1.3.4. Métodos que envolvem a formação de uma ligação N-N	171
1.3.4.1. Síntese a partir de 2-alkil-1-amino-, 1-azido- ou 1-nitroarenos.....	171
1.3.5. Métodos que envolvem a formação de uma ligação N-C	173
1.3.5.1. Síntese a partir de 2-carboxi- ou 2-alkil-1-hidrazinobenzenos	173
1.3.5.2. Síntese a partir de 2-halobenzo-hidrazidas e 2-halobenzoil-hidrazonas de 2-azidobenzo-hidrazidas e 2-azidobenzoil-hidrazonas	174
1.3.5.3. Síntese a partir de 2-nitrobenzoil-hidrazonas, de benzo-hidrazidas e hidrazonas de aldeídos e cetonas aromáticos	175

1.3.6. Métodos que envolvem a formação de uma ligação C-C.....	175
1.3.6.1. Síntese a partir de 2-(alquilideno-hidrazino)arilos por ciclização ou por rearranjo	175
1.3.6.2. Rearranjo de Curtis de <i>N</i> -arilcarbamoilazidas <i>N</i> -substituídas	176
1.3.7. Métodos que envolvem ciclização e formação de duas ligações C-C.....	176
1.3.7.1. Síntese a partir de 4,5-dimetileno-4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -pirazóis por reacção com diferentes dienófilos.....	176
1.3.7.2. Síntese a partir do 1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxaldeído por reacção com o succinato de dietilo.....	177
1.3.7.3. Síntese a partir de 3-metilpirazóis e α -oxocetenos.....	177
1.3.7.4. Síntese a partir de 1,4,5-triaril-1 <i>H</i> -pirazóis	178
1.3.8. Métodos que envolvem a transformação de anéis heterocíclicos.....	178
1.3.8.1. Síntese a partir da expansão de anéis.....	179
1.3.8.2. Síntese <i>via</i> rearranjo de anéis aromáticos	179
1.3.8.3. Síntese através da contracção de anéis aromáticos	180
1.3.9. Métodos que envolvem a aromatização de anéis de 5 e 6 lados.....	181
1.4. Reacções de Diels-Alder de vinilpirazóis e estirilpirazóis	181
2. Reacção de Diels-Alder de 4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1<i>H</i>-pirazóis	187
2.1. Nomenclatura dos compostos sintetizados nesta parte do trabalho	187
2.1.1. 1-Acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1 <i>H</i> -pirazóis	187
2.1.2. Tetra-hidropirrolo[3,4- <i>g</i>]-1 <i>H</i> -indazóis sintetizados neste trabalho	188
2.1.3. 1 <i>H</i> -Indazóis sintetizados neste trabalho	188
2.2. <i>N</i> -Acetilação de 4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1 <i>H</i> -pirazóis	189
2.3. Reacção de Diels-Alder com a <i>N</i> -metilmaleimida	192
2.4. Reacção de Diels-Alder com a <i>N</i> -fenilmaleimida	200
2.5. Reacção de Diels-Alder com o acetilenodicarboxilato de dimetilo	202
2.6. Oxidação de 1-acetil-5-aril-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra- hidropirrolo-[3,4- <i>g</i>]-1 <i>H</i> -indazóis.....	204
3. Caracterização estrutural dos compostos sintetizados	210
3.1. Caracterização por RMN.....	210
3.1.1. Caracterização de (<i>Z</i>)- e (<i>E</i>)-1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1 <i>H</i> - pirazóis	210

3.1.2. Caracterização de (Z)- e (E)-1-acetil-3-(2-acetiloxifenil)-4-estiril-1H-pirazóis	220
3.1.3. Caracterização de 1-acetil-5-aril-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrol [3,4-g]-1H-indazóis	221
3.1.4. Caracterização de 5-aril-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxopirrol[3,4-g]-1H-indazóis	234
3.2. Caracterização por espectrometria de massa.....	240
3.2.1. Caracterização de (Z)- e (E)-1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis	240
3.2.2. Caracterização de (Z)- e (E)-1-acetil-3-(2-acetiloxifenil)-4-estiril-1H-pirazóis.....	243
3.2.3. Caracterização de 1-acetil-5-aril-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrol[3,4-g]-1H-indazóis	243
3.2.4. Caracterização de 5-aril-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxopirrol[3,4-g]-1H-indazóis	245
4. Procedimento experimental.....	248
4.1. Reagentes, solventes, sílicas e equipamento utilizados	248
4.2. Acetilação de (Z)- e (E)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis	248
4.3. Síntese de 1-acetil-5-aril-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrol[3,4-g]-1H-indazóis.....	255
4.4. Síntese do 1-acetil-7-fenil-3-(2-hidroxifenil)-5-(4-nitroestiril)-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrol[3,4-g]-1H-indazol.....	261
4.5. Síntese do 1-[1,2-carboximetiletenil]-3-(2-hidroxifenil)-4-(4-nitroestiril)-1H-pirazol.....	262
4.6. Síntese de 5-aril-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxopirrol [3,4-g]-1H-indazóis	263
Anexo 3	269
5. Bibliografia	271

PARTE II

Capítulo 1 – Introdução

1. Preâmbulo	281
2. Relação estrutura – actividade biológica.....	282
2.1. Teoria dos receptores: conceitos básicos.....	282
2.2. Função dos diferentes grupos de ligação.....	284
2.2.1. Função dos grupos hidroxilo	284
2.2.2. Função dos grupos amina	285
2.2.3. Função dos anéis aromáticos	285
2.2.4. Função das ligações duplas.....	286
2.2.5. Função dos grupos cetona.....	286
2.2.6. Função dos átomos ou grupos de átomos isoelectrónicos	287
3. Introdução aos canabinóides	288
3.1. Definição e actividade biológica dos canabinóides.....	288
3.2. Canabinóides derivados de pirazóis	293
4. Bibliografia.....	296

Capítulo 2 – Síntese de (Z)- e (E)-1-alkuil-4-estiril-1*H*-pirazóis com potencial actividade canabinóide

1. Síntese de (Z)- e (E)-1-alkuil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1<i>H</i>-pirazóis.....	299
1.1. Nomenclatura dos compostos sintetizados nesta parte do trabalho	300
1.1.1. 1-Alquil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1 <i>H</i> -pirazóis	300
1.1.2. 3(5)-(2-Alquinoxifenil)-4-estiril-1 <i>H</i> -pirazóis.....	301
1.2. <i>N</i> -alkilação de (Z)- e (E)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1 <i>H</i> -pirazóis	301
2. Caracterização estrutural dos compostos sintetizados	306
2.1. Caracterização por RMN	306

2.1.1. Caracterização de (Z)- e (E)-1-alkuil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis	306
2.1.2. Caracterização de (Z)- e (E)-3(5)-(2-alkuioxifenil)-4-estiril-1H-pirazóis	319
2.1.3. Caracterização de (Z)- e (E)-1-alkuil-3(5)-(2-alkuioxifenil)-4-estiril-1H-pirazóis.....	323
2.2. Caracterização por espectrometria de massa.....	326
2.2.1. Caracterização de (Z)- e (E)-1-alkuil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis	326
2.2.2. Caracterização de (Z)- e (E)-3(5)-(2-alkuioxifenil)-4-estiril-1H-pirazóis	328
3. Procedimento experimental.....	330
3.1. Reagentes, solventes, sílicas e equipamento utilizados	330
3.2. N-alkuilação de (Z)- e (E)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis	330
Anexo 4	347
4. Bibliografia	349

Capítulo 3 – Síntese de 1-alkuil-3- e 5-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis clorados com potencial actividade canabinóide

1. Introdução.....	353
2. Desenvolvimento de um método de síntese de 1-alkuil-3(5)-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis.....	354
2.1. Reacção de esterificação de clorofenóis	356
2.2. Rearranjo de Fries de ésteres fenólicos.....	356
2.3. Esterificação de acetofenonas por reacção com ácidos benzóicos devidamente substituídos.....	358
2.4. Síntese de dicetonas pelo método de Baker-Venkataraman	359
2.5. Síntese de pirazóis por reacção de 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-onas com o hidrato de hidrazina	360
2.6. N-alkuilação de 3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis	361

2.7. Limitações desta metodologia de síntese de 1-alkil-3(5)-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis	363
3. Modificação do método de síntese de 1-alkil-3(5)-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1<i>H</i>-pirazóis	363
3.1. Benzilação de 2'-hidroxiacetofenonas	365
3.2. Síntese da 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-ona.....	365
3.3. Síntese e <i>N</i> -alkilação do 3(5)-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol.....	366
3.4. Síntese e bromação de 2'-benziloxicalconas.....	367
3.5. Síntese de pirazóis a partir de α,β -dibromo-2'-benziloxicalconas	368
3.6. <i>N</i> -alkilação de 3(5)-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis.....	369
3.7. Desbenzilação de 1-alkil-3(5)-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis	370
4. Caracterização estrutural dos compostos sintetizados	371
4.1. Caracterização por RMN.....	371
4.1.1. Caracterização de acetatos de 3-clorofenilo	371
4.1.2. Caracterização de 4'-cloro-2'-hidroxiacetofenonas	372
4.1.3. Caracterização de 2'-benziloxi-4'-cloroacetofenonas	374
4.1.4. Caracterização de 4'-cloro-2'-(2,4-diclorobenzoiloxi)acetofenonas.....	375
4.1.5. Caracterização de 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-onas	376
4.1.6. Caracterização da 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-ona	380
4.1.7. Caracterização de 3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis	382
4.1.8. Caracterização de 3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis	384
4.1.9. Caracterização de 3(5)-(4-cloro-2-decilo-xifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis	389

4.1.10. Caracterização de 3-(4-cloro-2-deciloifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1 <i>H</i> -pirazóis.....	391
4.1.11. Caracterização de 5-(4-cloro-2-deciloifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1 <i>H</i> -pirazóis.....	395
4.1.12. Caracterização de 1-alkil-3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis e de 1-alkil-5-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis.....	398
4.1.13. Caracterização de 1-alkil-3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis e de 1-alkil-5-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis.....	406
4.1.14. Caracterização de 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-2-propeno-1-onas	413
4.1.15. Caracterização de 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-2,3-dibromo-3-(2,4-diclorofenil)propano-1-onas	415
4.2. Caracterização por espectrometria de massa.....	419
4.2.1. Caracterização de acetatos de 3-clorofenilo	419
4.2.2. Caracterização de 4'-cloro-2'-hidroxiacetofenonas	419
4.2.3. Caracterização de 2'-benziloxi-4'-cloroacetofenonas.....	421
4.2.4. Caracterização de 4'-cloro-2'-(2,4-diclorobenzoiloxi)acetofenonas	422
4.2.5. Caracterização de 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidrox-2-propeno-1-onas	423
4.2.6. Caracterização de 3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis.....	425
4.2.7. Caracterização de 3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis.....	427
4.2.8. Caracterização de 3(5)-(4-cloro-2-deciloifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis.....	428
4.2.9. Caracterização de 3-(4-cloro-2-deciloifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1 <i>H</i> -pirazóis e de 5-(4-cloro-2-deciloifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1 <i>H</i> -pirazóis.....	428

4.2.10. Caracterização de 1-alkuil-3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)- -1 <i>H</i> -pirazóis e de 1-alkuil-5-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)- 1 <i>H</i> -pirazóis	429
4.2.11. Caracterização de 1-alkuil-3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)- 1 <i>H</i> -pirazóis e de 1-alkuil-5-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> - pirazóis	429
4.2.12. Caracterização de 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-2- propeno-1-onas	431
4.2.13. Caracterização de 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-2,3-dibromo-3-(2,4- diclorofenil)propano-1-onas	433
5. Procedimento experimental	434
5.1. Solventes, sílicas e equipamento utilizados	434
5.2. Síntese dos compostos precursores de 1-alkuil-3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4- diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis e de 1-alkuil-5-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4- diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis	434
5.2.1. Síntese de acetatos de 3-clorofenilo	434
5.2.2. Síntese de 4'-cloro-2'-hidroxiacetofenonas	435
5.2.3. Síntese de 4'-cloro-2'-(2,4-diclorobenzoiloxi)acetofenonas	436
5.2.4. Síntese de 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2- propeno-1-onas	437
5.2.5. Síntese de 3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis ...	439
5.2.6. Síntese de 3(5)-(4-cloro-2-deciloifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> - pirazóis; 3-(4-cloro-2-deciloifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1 <i>H</i> -pirazóis e 5-(4-cloro-2-deciloifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1 <i>H</i> -pirazóis	441
5.2.7. Síntese de 2'-benziloxi-4'-cloroacetofenonas	445
5.2.8. Síntese da 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi- 2-propeno-1-ona	447
5.2.9. Síntese de 3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis	448
5.2.10. Síntese de 1-alkuil-3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> - pirazóis	449
5.2.11. Síntese de 1-alkuil-3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> - pirazóis	455

5.2.12. Síntese de 1-alkil-5-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis.....	458
5.2.13. Síntese de 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-2-propeno-1-onas	461
5.2.14. Síntese de 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-2,3-dibromo-3-(2,4-diclorofenil)-propano-1-onas	463
Anexo 5	465
6. Bibliografia	467

Capítulo 4 – Avaliação biológica de compostos com potencial actividade canabinóide: ensaios de “binding” – união competitiva de radioligandos

1. Introdução.....	471
2. “Binding” – união competitiva de radioligandos	471
2.1. Fundamento do método.....	471
2.2. Limitações dos ensaios de “binding”	473
2.3. Ensaios de “binding” ou de união de radioligandos: questões práticas	474
2.3.1. Selecção do radioligando	474
2.3.2. Preparação das membranas	475
3. Análise dos resultados de “binding” de compostos do tipo pirazol: ensaios de competição.....	476
3.1. “Binding” de (<i>Z</i>)- e (<i>E</i>)-1-alkil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1 <i>H</i> -pirazóis e derivados	477
3.1.1. Derivados não substituídos na posição <i>para</i> do anel do grupo estirilo	480
3.1.2. Derivados com um átomo de cloro na posição <i>para</i> do anel do grupo estirilo	482
3.1.3. Derivados com o grupo trifluorometilo na posição <i>para</i> do anel do grupo estirilo	484

3.2. Conclusões.....	484
3.3. “Binding” de 1-alkuil-3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis e 1-alkuil-5-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis	486
4. Procedimento experimental	488
Parte A: Preparação de reagentes	488
Parte B: Preparação das membranas.....	488
Parte C: Preparação dos fármacos (ou dos compostos a testar)	489
Parte D: Preparação do radioligando	490
Parte E: Preparação dos conjuntos de 30 tubos para os ensaios de “binding”	490
Parte F: Quantificação da união ligando-receptor	491
5. Bibliografia.....	492

Conclusões gerais

Conclusões gerais.....	495
-------------------------------	------------

PARTE I

Capítulo 1 – Síntese de 3-estirilcromonas

1. Introdução	5
2. Síntese de 3-estirilcromonas	13
3. Caracterização estrutural de 3-estirilcromonas e compostos precursores	35
4. Procedimento experimental	64
5. Bibliografia	85

Capítulo 2 – Síntese de 4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis

1. Introdução	91
2. Síntese de (<i>Z</i>)- e (<i>E</i>)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1 <i>H</i> -pirazóis a partir de (<i>Z</i>)- e (<i>E</i>)-3-estirilcromonas	106
3. Caracterização estrutural de (<i>Z</i>)- e (<i>E</i>)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1 <i>H</i> -pirazóis	116
4. Procedimento experimental	136
5. Bibliografia	155

Capítulo 3 – Reacções de Diels-Alder de 4-estiril-1*H*-pirazóis: síntese de 1*H*-indazóis

1. Introdução	161
2. Reacção de Diels-Alder de 4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1 <i>H</i> -pirazóis	187
3. Caracterização estrutural dos compostos sintetizados	210
4. Procedimento experimental	248
5. Bibliografia	271

Capítulo 1

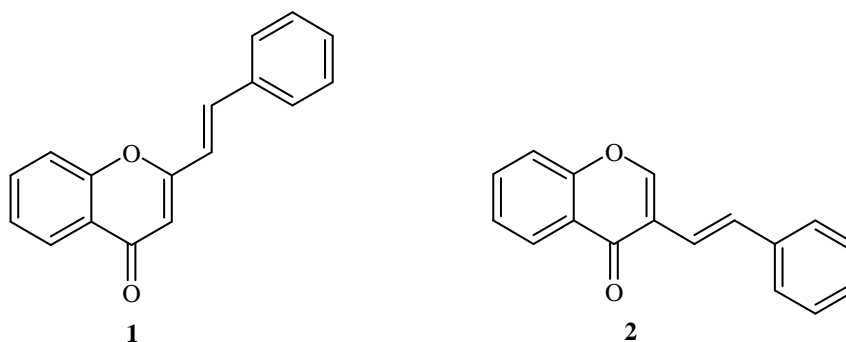
Síntese de 3-Estirilcromonas

1. Introdução	5
1.1. Nomenclatura	11
2. Síntese de 3-estirilcromonas	13
2.1. Síntese e reactividade de 3-formilcromonas.....	13
2.2. Reacção de Wittig	18
2.3. Síntese de 3-estirilcromonas através da reacção de Wittig.....	24
2.4. Síntese de 3-estirilcromonas através da condensação de Knoevenagel de 3-formilcromonas com ácidos fenilacéticos	26
2.5. Síntese de 3-estirilcromonas através da condensação de Knoevenagel de 3-formilcromonas com o ácido fenilmalónico	34
3. Caracterização estrutural de 3-estirilcromonas e compostos precursores.....	35
3.1. Caracterização por RMN.....	35
3.2. Caracterização por espectrometria de massa	57
4. Procedimento experimental	64
4.1. Reagentes, solventes, sílicas e equipamento utilizados	64
4.2. Metilação de 2'-hidroxiacetofenonas	65
4.3. Síntese de 3-formilcromonas metoxiladas.....	66
4.4. Síntese de (Z)- e (E)-3-estirilcromonas	67
Anexo 1	83
5. Bibliografia	85

Síntese de 3-estirilcromonas

1. Introdução

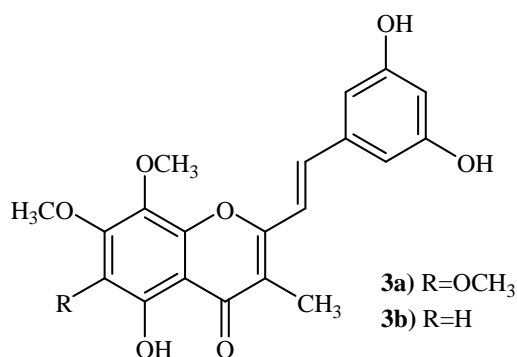
As cromonas constituem uma vasta família de compostos heterocíclicos de oxigénio que se encontram ubiquamente distribuídos no Reino Vegetal.¹ Algumas cromonas pertencem a uma família de compostos designada flavonóides, no entanto existem outras, como as 2-estirilcromonas (**1**) e as 3-estirilcromonas (**2**) que não pertencem a esta família mas cuja estrutura se assemelha à de alguns flavonóides. As actividades biológicas dos compostos que apresentam um núcleo cromona na sua constituição são inúmeras e já bem conhecidas.² Merecem destaque a actividade antibacteriana, antifúngica, antiolesterolémica, antidiabética, anti-hepatotóxica, antialérgica, antiviral, anti-inflamatória, antioxidante, diurética, actividade inibidora de enzimas reguladores de crescimento e fitoalexinas, entre outras.¹⁻¹²



As 2-estirilcromonas e 3-estirilcromonas são isómeros de posição e pertencem a um pequeno grupo de compostos heterocíclicos oxigenados, que apresentam significativa actividade biológica.¹²⁻¹⁹ As 2-estirilcromonas são pouco abundantes na natureza quando comparadas com outras cromonas naturais mas, apesar disso, têm sido alvo de intensas pesquisas científicas, devido às suas potenciais aplicações na indústria farmacêutica, sobretudo como agentes citotóxicos,¹⁴ anti-cancerígenos,^{15,20} anti-tumorais²¹ e anti-alérgicos.^{13-15,22} Na década de 80, na costa nordeste de Porto Rico foram isoladas as 2-estirilcromonas naturais (**3a** e **3b**) a partir de extractos de uma alga da família das criptófitas, a *Chysophaeum taylori*. A hormotamniona (**3a**) e a 6-desmetoxi-hormotamniona (**3b**) são as duas únicas estirilcromonas naturais conhecidas até aos nossos

dias. A hormotamniona (**3a**) revelou, *in vivo*, actividade citotóxica potente contra células leucémicas¹⁴ e a 6-desmetoxi-hormotamniona (**3b**) apresentou citotoxicidade contra linhas celulares tumorais 9 KB.

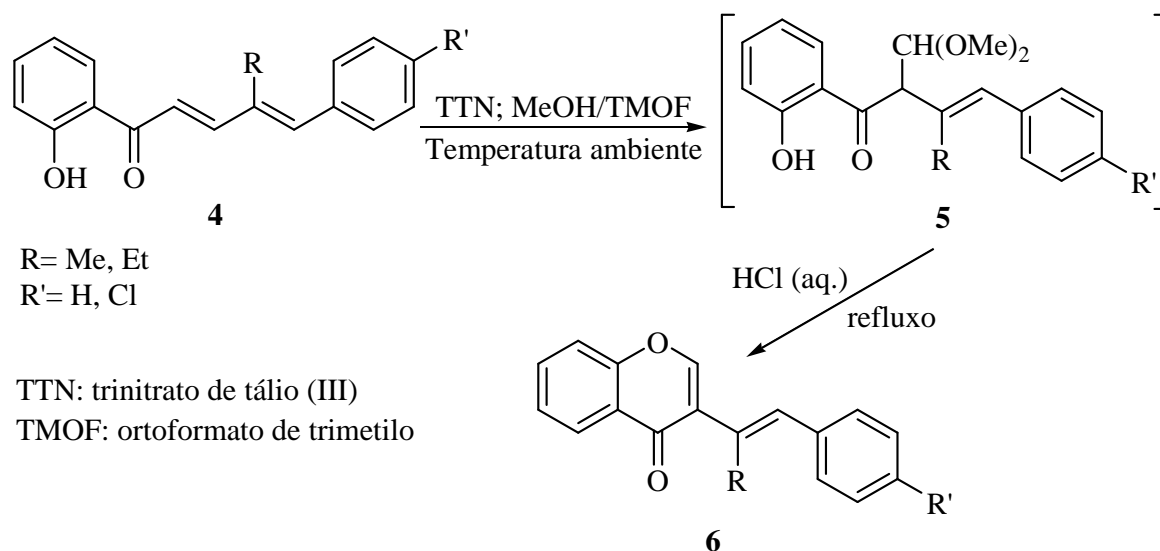
Na literatura não se encontram referências sobre a ocorrência de 3-estirilcromonas na natureza. Além disso são escassos os estudos sobre a sua síntese, transformação e avaliação biológica; sabe-se no entanto que algumas 2',4'-dinitro-3-estirilcromonas possuem actividade antibacteriana e fungicida. Daí advém a importância e pertinência do trabalho apresentado nesta dissertação sobre a síntese de novas 3-estirilcromonas.



A síntese de 2-estirilcromonas tem sido extensivamente estudada,²² contudo são poucos os métodos de síntese de 3-estirilcromonas isoméricas referenciados na literatura.^{1,23-27} A primeira publicação sobre a síntese da 3-estirilcromona (**2**) surgiu em 1987.²⁴ Só após uma década surgiu uma outra publicação sobre a síntese de novos derivados de 3-estirilcromonas. O método então desenvolvido consistia no rearranjo oxidativo de (*E,E*)- γ -alquil-2'-hidroxicinamilidenacetofenonas (**4**), usando trinitrato de tálio(III), convertendo-as em 3-álquil-4-áril-1-(2-hidroxifenil)-2-(dimetoximetil)-3-butenos-1-onas (**5**) que por tratamento com ácido clorídrico ciclizam dando origem às correspondentes (*E*)-3-(α -alquilestiril)cromonas (**6**) (**Esquema 1**).^{28,29} Este método é o único que não usa cromonas como reagentes de partida e é estereosseletivo dando origem apenas ao isómero *trans*. Contudo origina misturas complexas quando se pretende sintetizar 3-estirilcromonas não substituídas no sistema vinílico C α =C β e além disso emprega reagentes tóxicos como o trinitrato de tálio(III).

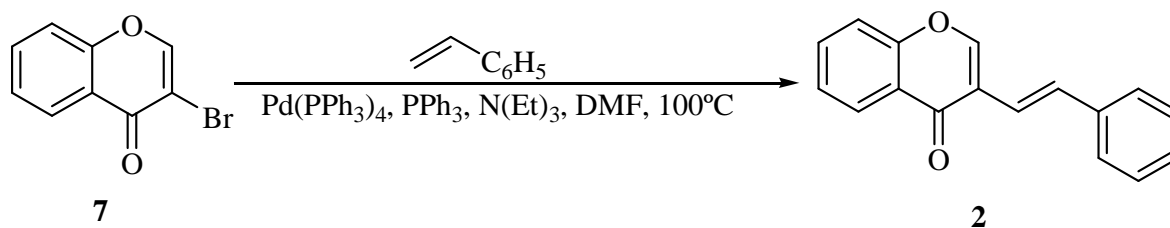
Os outros métodos de síntese de 3-estirilcromonas usam cromonas como reagentes de partida. Um desses métodos envolve a reacção de Heck da 3-bromocromona (**7**) com o

estireno, na presença de um catalisador de paládio, trifenilfosfina, e trietilamina em DMF a 100°C e foi aplicado apenas à síntese da (*E*)-3-estirilcromona não substituída (**Esquema 2**).

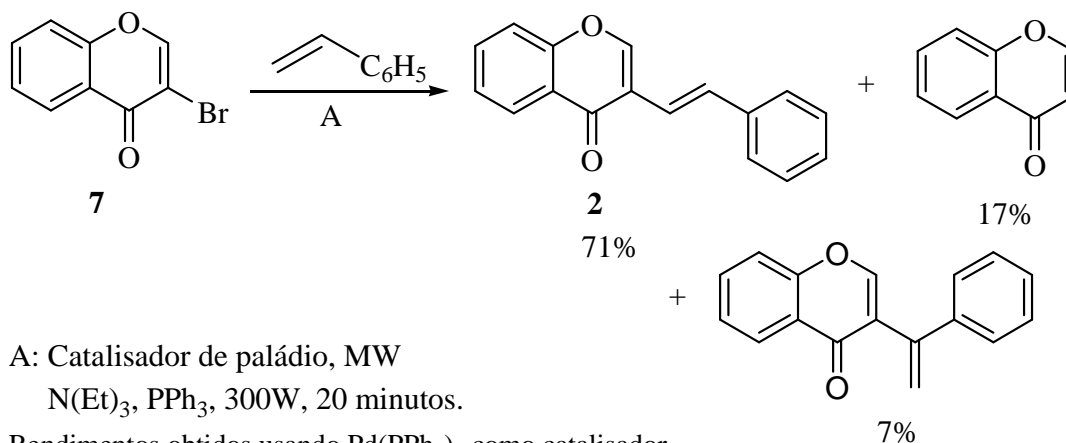


Esquema 1

Mais recentemente, foram efectuados alguns estudos sobre a reacção de Heck sob irradiação com microondas. A aplicação deste tipo de radiação na presença de diferentes catalisadores de paládio, permitiu otimizar as condições de síntese da 3-estirilcromona (**2**) através da reacção de Heck. Embora se formem outros produtos secundários (**Esquema 3**) a reacção sob radiação microondas é mais rápida do que em condições de aquecimento clássicas.³⁰ Os rendimentos apresentados no esquema 3 foram obtidos usando o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ como catalisador de paládio.

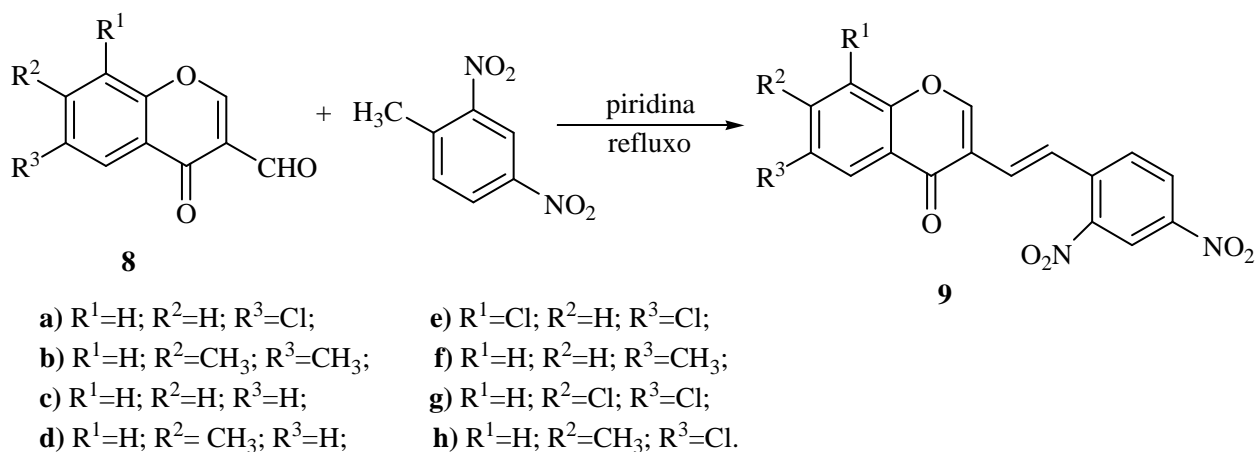


Esquema 2



Esquema 3

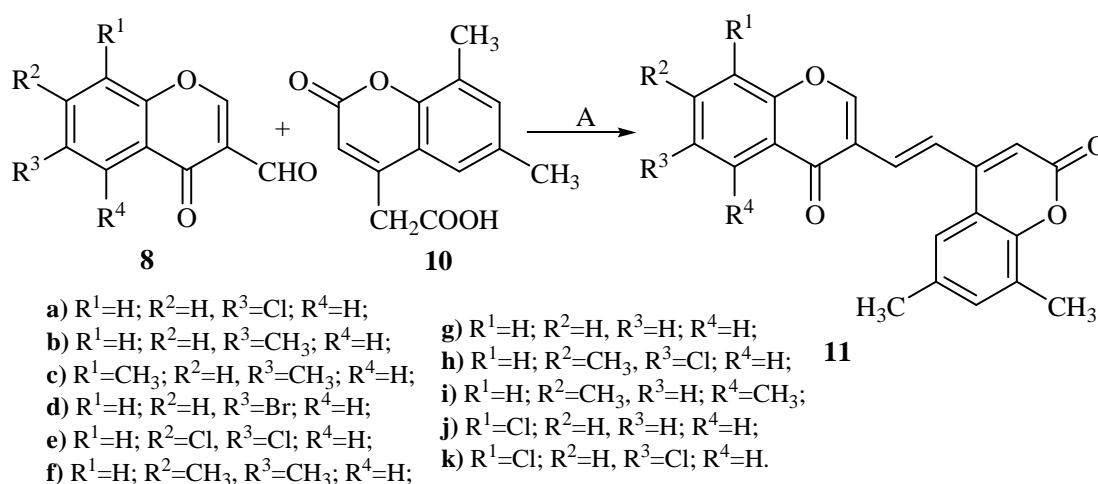
As 3-formilcromonas (**8**) são intermediários usados na síntese de uma vasta gama de compostos heterocíclicos.³¹ A sua elevada reactividade está relacionada com os seus centros deficientes em electrões C-2, C-4 e o carbono do grupo formilo. A maioria das reacções em que participam são adições nucleofílicas que originam produtos de condensação. Em 2002 Karale e colaboradores³² descreveram a síntese de 3-estirilcromonas (**9**) por condensação de 3-formilcromonas (**8**) com 2,4-dinitrotolueno em piridina (**Esquema 4**). Com este procedimento é possível sintetizar (*E*)-3-estirilcromonas (**9**) em rendimentos moderados (45-58%).



Esquema 4

Na literatura encontra-se também descrita a síntese de outros derivados de 3-estirilcromonas por reacção de 3-formilcromonas com os ácidos malónico ou cianoacético na presença de piridina, com o acetoacetato de etilo, a 2,4-pentanodiona ou o

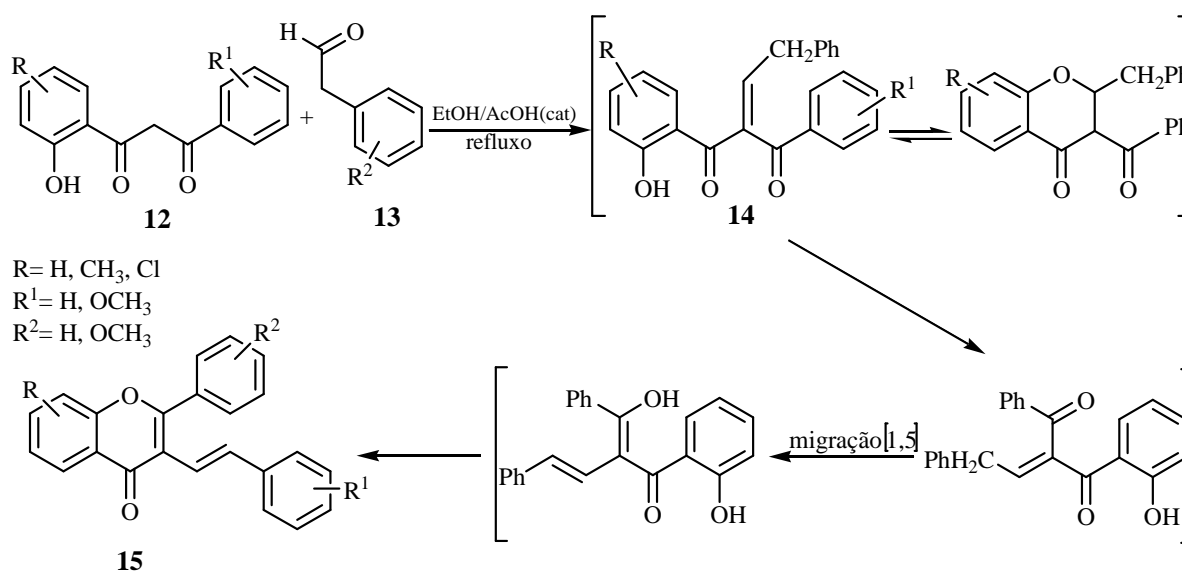
benzoilacetato de etilo, ou ainda com ácidos 4-(6,8-dimetilcumarinil)acéticos (**10**) sempre na presença de piridina, que funciona como base e como solvente da reacção. Neste último caso, a caracterização das 3-estirilcromonas obtidas (**11**) revelou a ausência do grupo carboxilo, o que sugere a ocorrência de uma descarboxilação durante a reacção de condensação (**Esquema 5**).³³



A: Piridina, refluxo, 6 horas.

Esquema 5

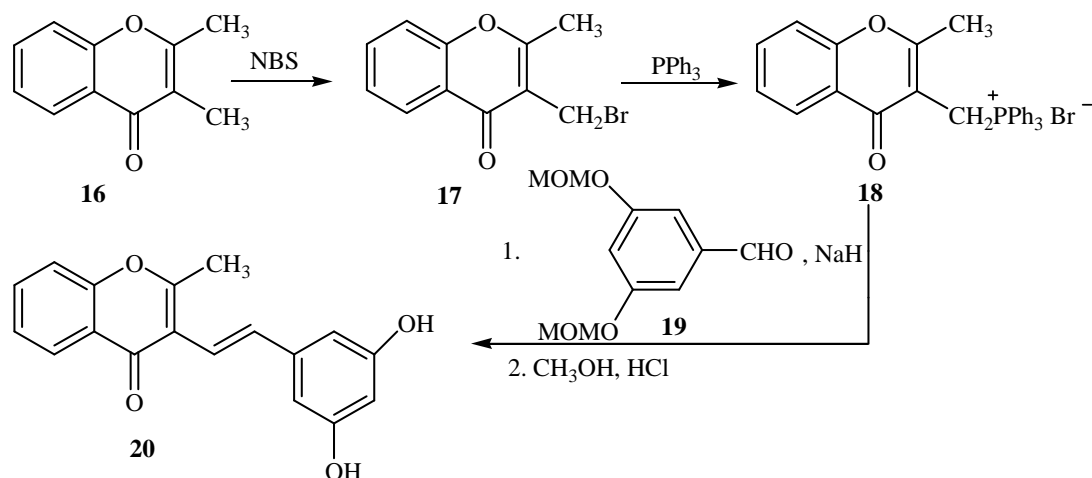
Em 1999 Samat e seus colaboradores descreveram a síntese de novos derivados de 3-estirilcromonas, os quais também podem ser designados como 3-estirilflavonas.³⁴ Estes compostos foram obtidos através da condensação em meio ácido de 3-aryl-1-(2-hidroxifenil)propano-1,3-dionas (**12**) com fenilacetaldéidos (**13**) (**Esquema 6**).



Esquema 6

O mecanismo proposto para esta reacção envolve a formação de compostos dicetónicos (**14**), seguida de uma migração [1,5] do protão benzílico e ciclização, originando deste modo as 3-estirilcromonas (**15**).

Uma outra metodologia de síntese de 3-estirilcromonas, em particular de (*E*)-2-metil-3-(3',5'-di-hidroxiestiril)cromonas, consiste na reacção de Wittig de um ileto de fósforo apropriado com um derivado do benzaldeído (**Esquema 7**).²⁵ A preparação do sal de fosfónio requer a monobromação selectiva de 3-metilcromonas, procedimento que origina a formação de produtos secundários. No exemplo seguinte utilizou-se a 2,3-dimetilcromona (**16**) como reagente de partida, a qual foi bromada selectivamente no grupo metilo de C-3 com NBS. Após tratamento do derivado bromado (**17**) com trifenilfosfina obteve-se o sal de fosfónio (**18**). A reacção de Wittig do ileto benzílico, formado por tratamento do sal (**18**) com hidreto de sódio, com o benzaldeído (**19**), deu origem à (*E*)-2-metil-3-(3',5'-di-hidroxiestiril)cromona (**20**) após a desprotecção dos grupos hidroxilo (**Esquema 7**).



Esquema 7

Os métodos de síntese de 3-estirilcromonas referidos apresentam algumas limitações, por exemplo:

- o rearranjo oxidativo de (*E,E*)- γ -alquil-2'-hidroxicinamilidenacetofenonas emprega reagentes muito tóxicos como o trinitrato de tálio(III) e não permite obter compostos sem substituintes na ligação dupla C α =C β ;
- o método desenvolvido por Karale e seus colaboradores³² origina 3-estirilcromonas tendo sempre grupos substituintes nitro no anel B, mas em

rendimentos moderados;

- a reacção de Heck emprega catalisadores de paládio que são reagentes caros e origina a formação de produtos secundários.

Tendo em conta as desvantagens dos métodos anteriores e atendendo às potenciais aplicações das 3-estirilcromonas, surgiu a necessidade de encontrar metodologias mais eficientes para a síntese destes compostos. Estudou-se a sua síntese através da reacção de Wittig de 3-formilcromonas com ileto benzílico e através da condensação de 3-formilcromonas com ácidos fenilacéticos na presença de uma base.

O nosso grupo de investigação tinha já iniciado um estudo envolvendo reacções de Wittig de 3-formilcromonas (**8**) com ileto de fósforo apropriados, sendo esses ileto obtidos por tratamento dos haletos de benziltrifenilfosfónio (reagentes comerciais) com uma base. Este método, que discutiremos mais adiante, apresenta claras vantagens relativamente à reacção de Wittig de trifenilfosforanos com benzaldeídos, porque permite a preparação de diversos derivados de 3-estirilcromonas e os ileto são gerados *in situ*, a partir dos haletos de benziltrifenilfosfónio, o que torna esta via sintética mais simples.

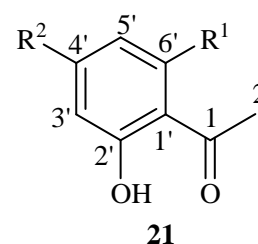
O objectivo do nosso estudo foi aplicar esta reacção de Wittig à síntese de novos derivados de 3-estirilcromonas e de alguns derivados já conhecidos, e efectuar um estudo comparativo dos resultados obtidos na síntese destes compostos por esta via com os resultados obtidos na sua síntese aplicando um método novo por nós desenvolvido,³⁵ que consiste na condensação de 3-formilcromonas com ácidos fenilacéticos, em condições clássicas ou sob irradiação com microondas.

1.1. Nomenclatura

1.1.1. Nomenclatura de compostos precursores e intermediários na síntese de 3-estirilcromonas

1.1.1.1. Acetofenonas

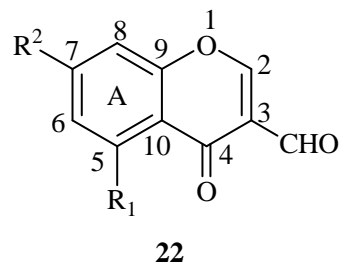
As acetofenonas são os compostos precursores das 3-formilcromonas usadas na síntese de 3-estirilcromonas pelo método de Wittig e pelo método da condensação com ácidos



fenilacéticos. O sistema de numeração das acetofenonas utilizado é o indicado pela estrutura **21**, o qual é recomendado pela IUPAC.

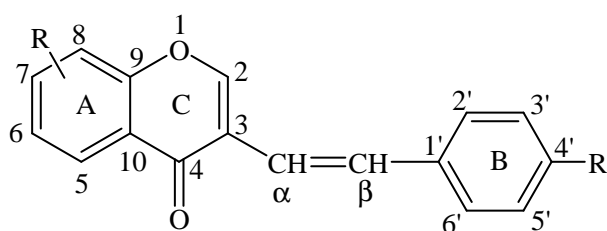
1.1.1.2. 3-Formilcromonas

As 3-formilcromonas são compostos que apresentam um esqueleto estrutural igual ao núcleo da cromona, mas possuem um grupo formilo na posição 3 tal como está indicado na estrutura **22** e a numeração usada é a recomendada pela IUPAC.



1.1.2. Nomenclatura de 3-estirilcromonas

As 3-estirilcromonas cuja síntese e caracterização estrutural será descrita ao longo deste trabalho, são compostos com um esqueleto estrutural do tipo (**23**) ou (**24**) consoante a configuração da ligação dupla do grupo estirilo é *Z* ou *E*. A designação de 3-estirilcromonas, resulta de serem cromonas que possuem no carbono C-3 um grupo estirilo (**23** e **24**). Apesar de não pertencerem à família dos flavonóides (os flavonóides apresentam um esqueleto C₆-C₃-C₆ e as 3-estirilcromonas apresentam um esqueleto em C₁₇) são estruturalmente semelhantes.



23 (Estereoquímica *Z*)

24 (Estereoquímica *E*)

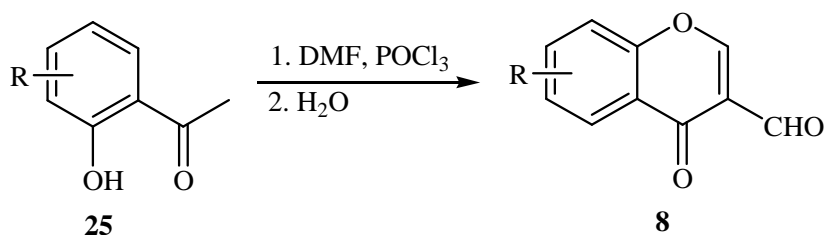
2. Síntese de 3-estirilcromonas

Após uma breve abordagem na introdução, sobre os métodos de síntese de 3-estirilcromonas já conhecidos, interessa-nos neste ponto descrever a síntese de 3-estirilcromonas efectuada neste trabalho. Apresentar-se-ão primeiro os resultados obtidos na reacção de Wittig e as particularidades desta síntese e seguidamente os estudos efectuados com vista ao estabelecimento de um novo método de síntese de 3-estirilcromonas - a condensação em meio básico de 3-formilcromonas com ácidos fenilacéticos e com o ácido fenilmalónico. Finalmente será feita a comparação entre estes dois métodos. Atendendo a que as 3-formilcromonas são os reagentes de partida usados na síntese de 3-estirilcromonas, por ambos os métodos, em primeiro lugar será descrita a síntese destes compostos.

2.1. Síntese e reactividade de 3-formilcromonas

Desde 1973, quando Nohara e seus colaboradores sintetizaram a 3-formilcromona (**8**) pelo método de Vilsmeier,^{31b-d} tem sido grande o interesse na aplicação desta molécula na síntese de novos sistemas heterocíclicos.^{31a-c} Este interesse deve-se sobretudo à reactividade da 3-formilcromona, que apresenta na sua estrutura três centros deficientes em electrões C-2, C-4 e o carbono do grupo formilo. A 3-formilcromona pode participar em reacções de adição de Michael, com consequente abertura do anel pirona, pode participar em reacções de cicloadição e reagir como heterodieno ou como dienófilo.³¹ No entanto a maioria das reacções com 3-formilcromonas são adições nucleofílicas que originam produtos de condensação.³¹ Estas adições nucleofílicas podem ser de dois tipos: reacções com nucleófilos monofuncionais e com nucleófilos bifuncionais. Neste último caso a reacção envolve naturalmente dois dos seus centros electrofílicos e origina compostos com anéis fundidos.^{31,36}

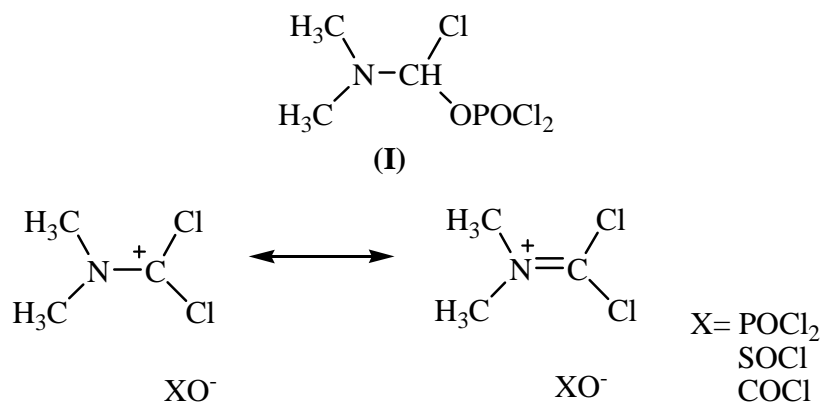
O método de síntese de 3-formilcromonas baseado no método estabelecido por Vilsmeier, consiste na reacção de 2'-hidroxiacetofenonas (**25**) com o reagente de Vilsmeier-Haack (**Esquema 8**).^{31d} Variando o padrão de substituição do anel da acetofenona podem-se sintetizar diversos derivados de 3-formilcromonas.



R= 5'-Me, 5'-Et, 5'-Pr, 5'-*i*-Pr, 5'-Bu, 3',5'-diMe, 4'-OMe, 5'-OMe, 6'-OMe, 4',5'-diOMe
5'-Cl, 3',5'-diBr, 5'-COOH, 5'-CN, 4'-OAc, 6'-OAc, 4',6'-diOAc, 4',5'-di-OAc.

Esquema 8

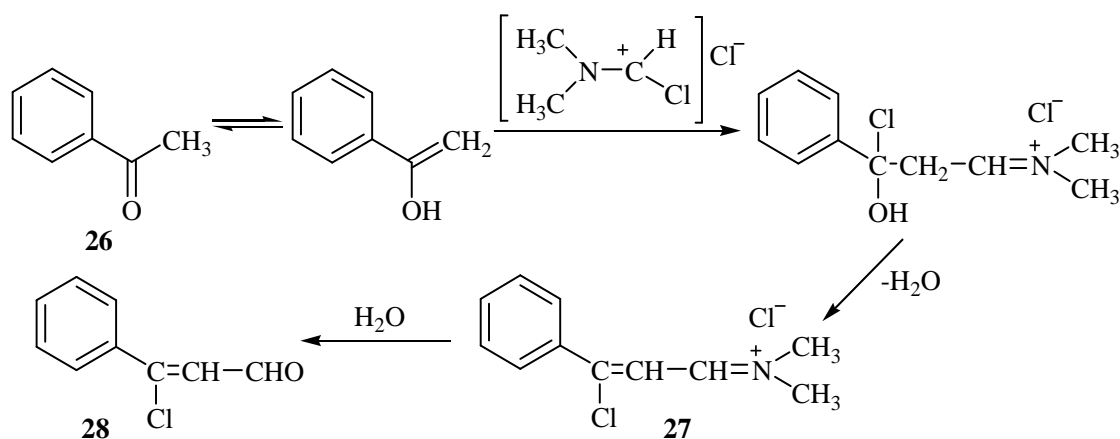
Em 1927 Vilsmeier e Haack^{31d} descobriram que a reacção do cloreto de fosforilo com formamidas substituídas no átomo de azoto conduzia à formação de um agente de formilação particularmente reactivo, para o qual Vilsmeier propôs a estrutura **(I)** que envolvia somente ligações covalentes.³⁷ Posteriormente foram propostas outras estruturas envolvendo ligações iónicas.³⁸ Actualmente a representação dos reagentes de Vilsmeier (ou sais de haleto de metilenimínio) geralmente aceite é a representada pelos híbridos de ressonância XO^- . A amida mais utilizada na preparação do reagente de Vilsmeier é a DMF e como cloreto de ácido usa-se geralmente o $POCl_3$.³⁹



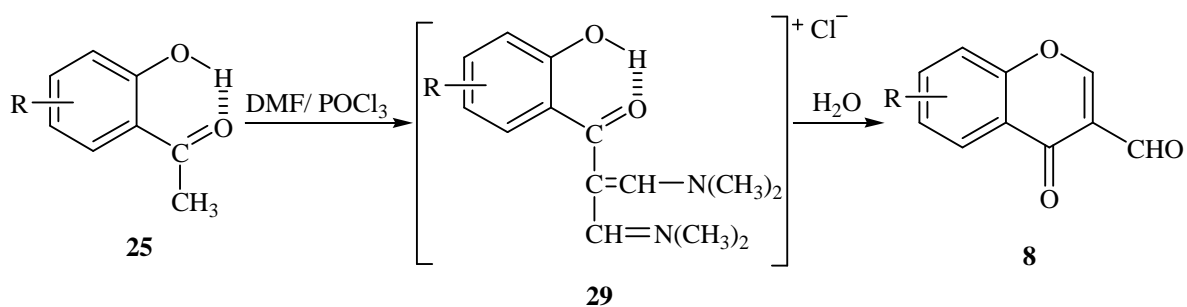
Neste trabalho usou-se o método de Vilsmeier-Haack para preparar 3-formilcromonas com diferentes modelos de substituição, as quais constituem os reagentes de partida para a síntese de 3-estirilcromonas. De um modo geral, as *o*-hidroxiacetofenonas contendo substituintes sacadores ou dadores de electrões reagem com o reagente de Vilsmeier-Haack dando origem a 3-formilcromonas.

O mecanismo proposto por Nohara e seus colaboradores para a síntese de 3-formilcromonas pela reacção de Vilsmeier-Haack, a partir de 2'-hidroxiacetofenonas,

baseou-se no comportamento das acetofenonas neste tipo de reacção.⁴⁰ Assim, no caso da acetofenona (**26**), ocorre em primeiro lugar a enolização da acetofenona, estabelecendo-se um equilíbrio ceto-enólico, seguido da reacção com um equivalente molar do reagente de Vilsmeier-Haack, originando os intermediários (**27**), os quais por tratamento com água originam derivados de β -clorovinilaldeídos (**28**) (**Esquema 9**). No entanto no caso das 2'-hidroxiacetofenonas (**25**) a presença de um grupo hidroxilo na posição *orto* impede a enolização devido à ligação por ponte de hidrogénio entre o protão do grupo 2'-OH e o grupo carbonilo. O mecanismo proposto por estes autores para estas acetofenonas implica uma dupla reacção de Vilsmeier-Haack, conduzindo ao intermediário (**29**). O tratamento deste intermediário com água origina a 3-formilcromona pretendida (**8**) (**Esquema 10**).



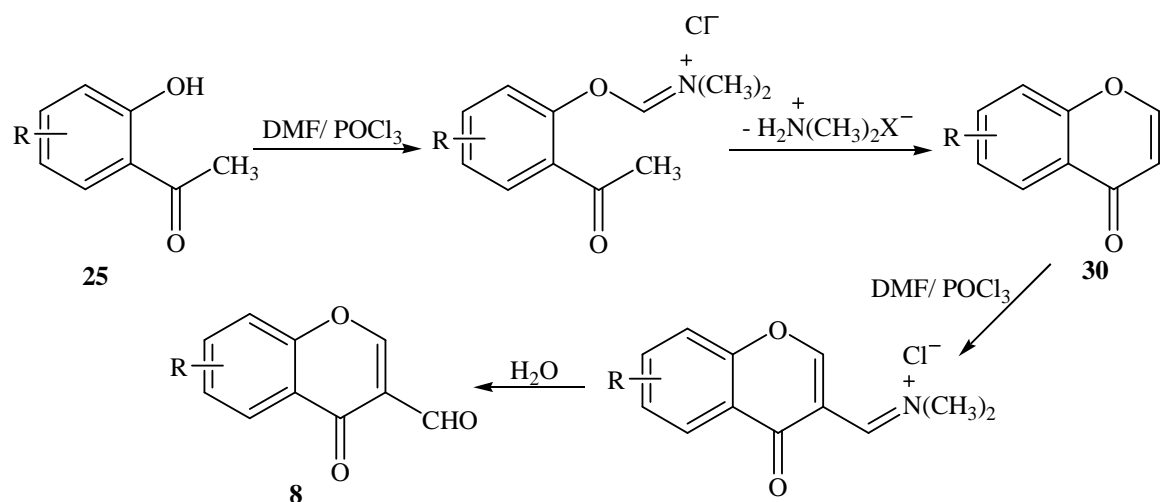
Esquema 9



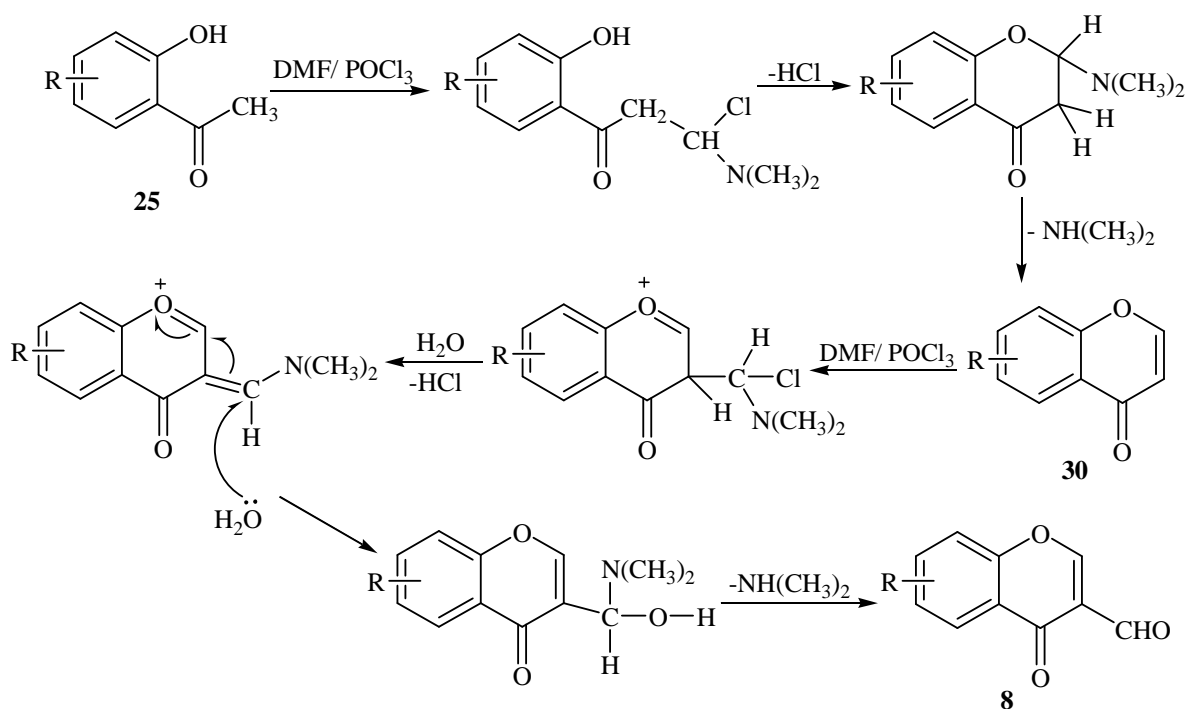
Esquema 10

Existem duas outras propostas mecanísticas para a formação das 3-formilcromonas (**8**).^{38,39} Ambas consideram que a 2'-hidroxiacetofenona (**25**) reage em primeiro lugar com

um equivalente molar do reagente de Vilsmeier-Haack formando a cromona (30), que por reacção com outro equivalente molar do reagente de Vilsmeier-Haack e hidrólise origina a 3-formilcromona pretendida (8). A proposta mecanística de Marson considera o ataque inicial do grupo hidroxilo (Esquema 11),³⁹ enquanto que o mecanismo proposto por Rajanna e seus colaboradores considera o ataque inicial ao grupo metilo (Esquema 12).³⁸



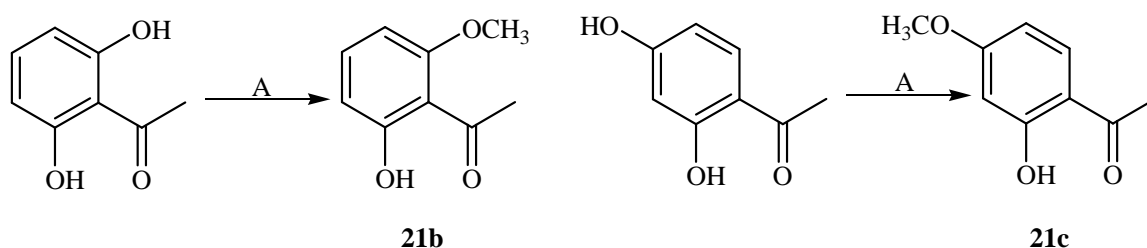
Esquema 11



Esquema 12

2.1.1. Síntese de 3-formilcromonas metoxiladas usadas neste trabalho

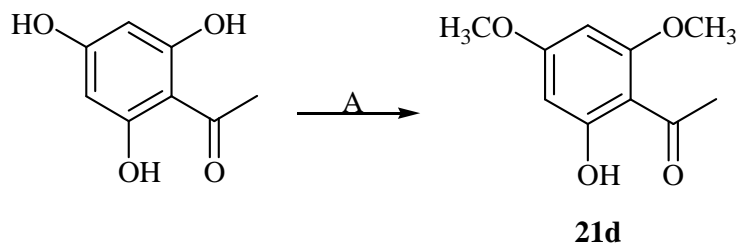
As acetofenonas usadas como reagentes de partida na síntese de 3-formilcromonas (**21a-d**) foram obtidas a partir das 2',6'-, 2',4'-di-hidroxiacetofenonas e da 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona. As 2',6'- e 2',4'-di-hidroxiacetofenonas foram monometiladas de forma selectiva seguindo o método de Khanna e Seshadri,⁴¹ que consiste no tratamento das acetofenonas com um equivalente molar de sulfato de dimetilo na presença de carbonato de potássio (3 equivalentes molares), originando a 2'-hidroxi-6'-metoxiacetofenona (**21b**) e a 2'-hidroxi-4'-metoxiacetofenona (**21c**) em bons rendimentos (89%) (**Esquema 13**). A selectividade da reacção é devida ao facto da metilação do grupo 2'-OH ser mais difícil dado que o protão deste grupo estabelece uma ligação de hidrogénio com o grupo carbonilo.



A: $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$, K_2CO_3 , acetona, 70°C , sob N_2 .

Esquema 13

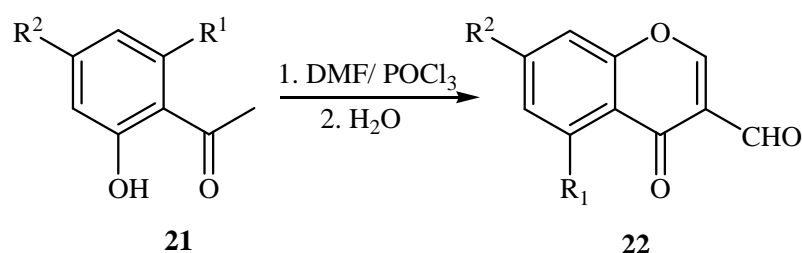
O método usado na dimetilação da 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona foi o mesmo, mas neste caso são necessários 2 equivalentes molares de sulfato de dimetilo e 6 equivalentes molares de carbonato de potássio (**Esquema 14**). A 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (**21d**) foi obtida em muito bom rendimento (91%).



A: $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$, K_2CO_3 , acetona, 70°C , sob N_2 .

Esquema 14

As 3-formilcromonas (**22a-d**) foram sintetizadas por reacção das 2'-hidroxiacetofenonas adequadas (**21a-d**) com o reagente de Vilsmeier-Haack a 50-60°C, seguido de tratamento com água (**Esquema 15, Tabela 1**). Nohara e colaboradores sintetizaram 3-formilcromonas à temperatura ambiente e por períodos de tempo bastante longos. No entanto, estudos posteriores⁴² indicam que os rendimentos da síntese melhoram consideravelmente quando a síntese é efectuada à temperatura de 50-60°C e durante um menor período de tempo.



a) $R^1 = H$; $R^2 = H$; b) $R^1 = OCH_3$; $R^2 = H$; c) $R^1 = H$; $R^2 = OCH_3$; d) $R^1 = OCH_3$; $R^2 = OCH_3$.

Esquema 15

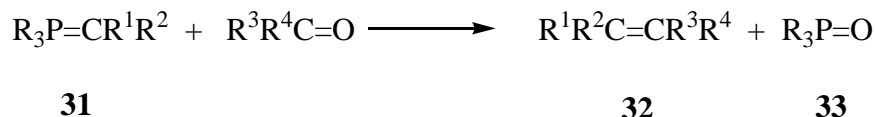
<i>Composto</i>	<i>POCl₃ (equiv.)</i>	<i>Tempo de reacção (h)</i>	<i>Rendimento (%)</i>
22b	3	4	65
22c	6	8	41
22d	9	24	55

Tabela 1 – Rendimentos obtidos na síntese de 3-formilcromonas metoxiladas (**22b-d**) pela reacção de Vilsmeier-Haack.

*A 3-formilcromona **22a** é um reagente comercial e por isso não foi necessário sintetizá-la.

2.2. Reacção de Wittig

Em 1979 Wittig recebeu o prémio Nobel da Química pelo seu trabalho baseado no desenvolvimento de um método de olefinação de compostos carbonílicos.⁴³ Actualmente a reacção de Wittig é genericamente considerada como uma condensação de um ileto de fósforo (**31**) com um aldeído ou uma cetona, originando uma olefina (**32**) e o óxido de fosfina correspondente (**33**) (**Esquema 16**).

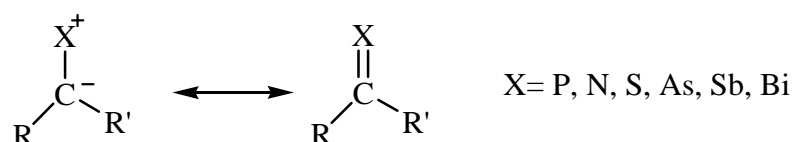


R= alquil, aril

Esquema 16

2.2.1. Os iletos de fósforo

Os iletos são compostos que têm um carbanião em posição adjacente a um átomo carregado positivamente; esse átomo pode ser de fósforo, enxofre, azoto, arsénio, antimónio ou bismuto. Os iletos podem ser representados como estruturas bipolares ou covalentes (**Esquema 17**).



Esquema 17

A reactividade dos iletos de fósforo depende da sua estrutura, nomeadamente dos substituintes presentes nos átomos de carbono C- α e de fósforo da ligação P=C, sendo o efeito neste caso menos relevante. Quando o ileto possui grupos sacadores de electrões conjugados com o carbono C- α há uma maior deslocalização da carga negativa no grupo alquilideno e por isso originam iletos mais estáveis (**Figura 1**). Devido à sua estabilidade estes iletos são menos reactivos e por isso são isoláveis. Contrariamente, os iletos reactivos são aqueles que devido à sua instabilidade, e grande reactividade, não são isoláveis.⁴²

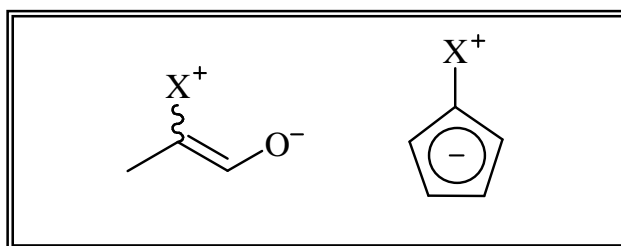


Figura 1 – Estruturas bipolares de iletos contendo grupos sacadores de electrões conjugados com o carbono C- α .

Assim, consoante a estrutura do ileto em torno do carbono C- α , estes podem ser classificados como iletos hiper activos, iletos activos (ou não estabilizados), iletos com actividade moderada (ou semi-estabilizados), iletos com fraca actividade (ou iletos estabilizados) e iletos não reactivos (betaínas). Os iletos mais reactivos são os hiper-iletos de Corey-Schlosser (**34**) e os iletos de Cristau (**35**), os quais reagem fácil e rapidamente em reacções de Wittig com aldeídos e cetonas (**Figura 2**). Os iletos (**36**) podem ser de diferentes tipos consoante os substituintes R¹ e R². Se os substituintes forem neutros ou dadores de electrões [por exemplo, H, alquilo, alcóxido ou N(alquilo)₂] os iletos são não estabilizados; se forem moderadamente sacadores de electrões (por exemplo, fenilo, tioalquilo, vinilo e halogénios) então os iletos são semi-estabilizados; se forem grupos fortemente sacadores de electrões (por exemplo, SO₂R, CN, CO₂R, COR e CO₂H) ou grupos capazes de deslocalizar a carga negativa de C- α (como o ião ciclopentadienilo) os iletos são estabilizados. Os iletos do tipo (**36**) não estabilizados são muito reactivos com aldeídos e cetonas, os semi-estabilizados são reactivos perante aldeídos e menos reactivos com cetonas, enquanto que os estabilizados praticamente não reagem nem com aldeídos nem com cetonas.

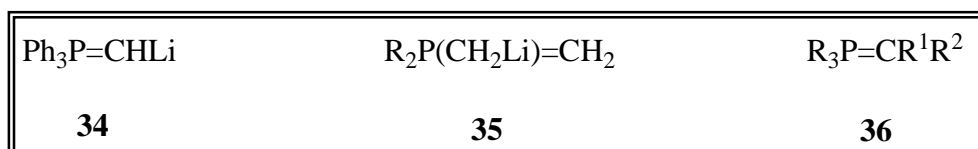
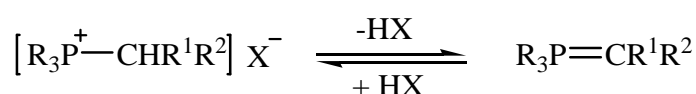


Figura 2 – Diferentes tipos de iletos usados nas reacções de Wittig.

A reacção de Wittig pode ser efectuada com iletos de fósforo isolados e purificados ou alternativamente os iletos podem ser gerados *in situ* a partir de um sal de fosfónio por tratamento com uma base. Esta transformação pode ser representada sob a forma de um equilíbrio ácido-base (**Esquema 18**) e pode ser usada na preparação de iletos com diversos substituintes no átomo de fósforo e no átomo de carbono C- α . Os solventes usados nesta transformação não devem reagir nem com a base, nem com o ileto formado. Os solventes mais usados são o DMSO, a DMF, o etanol, a água, o benzeno e o éter dietílico.⁴¹



Esquema 18

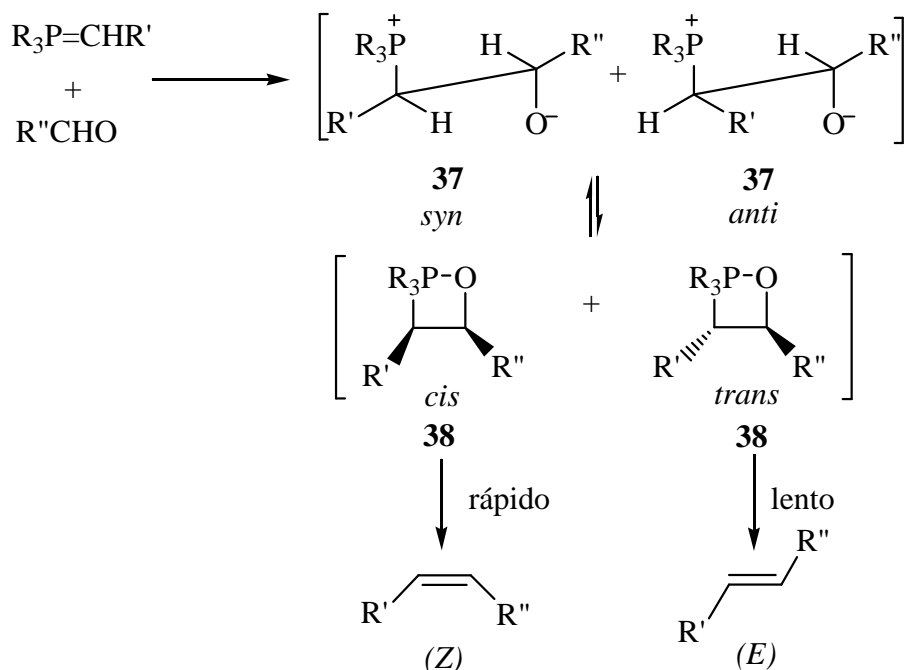
2.2.2. O composto carbonílico

Os compostos carbonílicos que podem participar em reacções de Wittig com iletos de fósforo são aldeídos alifáticos e aromáticos, aldeídos insaturados, cetonas alifáticas e aromáticas, alquilarilcetonas saturadas e insaturadas, ésteres, amidas, anidridos de ácidos carboxílicos e derivados do ácido carbónico.⁴² A reactividade destes compostos em reacções de Wittig depende do seu carácter electrofílico e decresce deste modo: cetenos >> aldeídos> cetonas> ésteres> amidas. Geralmente a reacção com aldeídos é rápida e regioselectiva dando origem às olefinas com rendimentos elevados. As cetonas são menos reactivas e muitas vezes a reacção requer aquecimento.^{44,45} As reacções de Wittig com os derivados de ácidos carboxílicos requerem iletos de fósforo fortemente nucleófilos ou o composto carbonílico deverá encontrar-se activado com grupos sacadores de electrões.^{42,46} Existem na literatura referências sobre reacções de Wittig de iletos de fósforo com imidas e em geral estas reacções requerem temperaturas elevadas.⁴⁷ As lactonas, os derivados de ácidos tiocarboxílicos e os carbonatos também podem participar como componente carbonílica em reacções de Wittig.⁴⁸⁻⁵²

2.2.3. Mecanismo da reacção de Wittig

A reacção de Wittig de iletos de fósforo com aldeídos ou cetonas para dar origem a alcenos é uma reacção fundamental em Química Orgânica e é muito usada na síntese de produtos naturais e em muitos processos industriais. Uma vantagem desta reacção é o facto de ser possível saber inequivocamente a posição da ligação dupla que se forma sempre no lugar do grupo carbonilo. O mecanismo desta reacção é ainda controverso mas sabe-se que é composto por duas etapas: a) adição nucleofílica do ileto de fósforo ao grupo carbonilo com formação de compostos duplamente carregados denominados betaínas e b) decomposição irreversível das betaínas (**37**), conduzindo aos alcenos e ao óxido de fosfina. As betaínas ciclizam dando origem a um intermediário cuja estrutura é um anel de quatro lados denominado 1,2-oxafosfetano (**38**) (**Esquema 19**). Os 1,2-oxafosfetanos são muito instáveis e sofrem rapidamente uma eliminação do tipo *syn* dando origem ao alceno e ao óxido de fosfina. Alguns autores defendiam que os 1,2-oxafosfetanos eram mais um estado de transição entre as betaínas e o produto final do que intermediários distintos. No

entanto têm surgido evidências experimentais, nomeadamente estudos de RMN de ^{31}P , que confirmam a formação dos 1,2-oxafosfetanos como intermediários na reacção de ileto não estabilizados a baixas temperaturas. Muitos estudos teóricos defendem também a formação destas espécies como intermediários em diversas reacções de Wittig.⁴¹



Esquema 19

2.2.4. Estereoquímica da reacção de Wittig

Algumas reacções de Wittig originam apenas o (Z)-alceno, outras originam apenas o (E)-alceno e outras ainda originam misturas de (E)- e (Z)-alcenos. Geralmente os ileto que possuem grupos estabilizadores ou formados a partir de trialquilfosfinas originam (E)-alcenos. Os ileto formados a partir de triarilfosfinas e que não possuem grupos estabilizadores originam (Z)-alcenos ou uma mistura de (E)- e (Z)-alcenos.⁵³ Para explicar a estereoquímica da reacção de Wittig, deve-se ter em conta que o passo da decomposição do oxafosfetano e consequente eliminação do óxido de fosfina, é estereoespecífico e que a configuração do alceno vai depender da reversibilidade do oxafosfetano que se forma.⁴⁴ De acordo com o mecanismo apresentado no esquema 19 a adição do ileto ao aldeído pode originar dois diastereómeros formando-se predominantemente o que apresentar menor impedimento estereoquímico. De acordo com o mecanismo o oxafosfetano intermediário mais favorável é o que resulta de uma adição *syn*, ou seja o oxafosfetano *cis*, que após a

abertura do anel dará origem a um alceno *Z* (**Figura 3**).⁴⁴ Com iletos não estabilizados a formação do oxafosfetano é irreversível e a sua decomposição origina o *Z*-alceno. Com iletos semi-estabilizados a formação do oxafosfetano apresenta alguma reversibilidade. Deste modo a estrutura pode rodar e pode formar-se também o oxafosfetano *trans* que é termodinamicamente mais estável do que o *cis*. Por isso a reacção de Wittig de iletos semi-estabilizados com aldeídos origina uma mistura de *E*- e *Z*-alcenos, sendo geralmente o *Z* o isómero maioritário. A reacção de Wittig de iletos estabilizados origina oxafosfetanos reversíveis que facilmente abrem de modo a que a estrutura adquira a configuração mais estável. Por isso nestas reacções formam-se predominantemente *E*-alcenos.^{44,54-56}

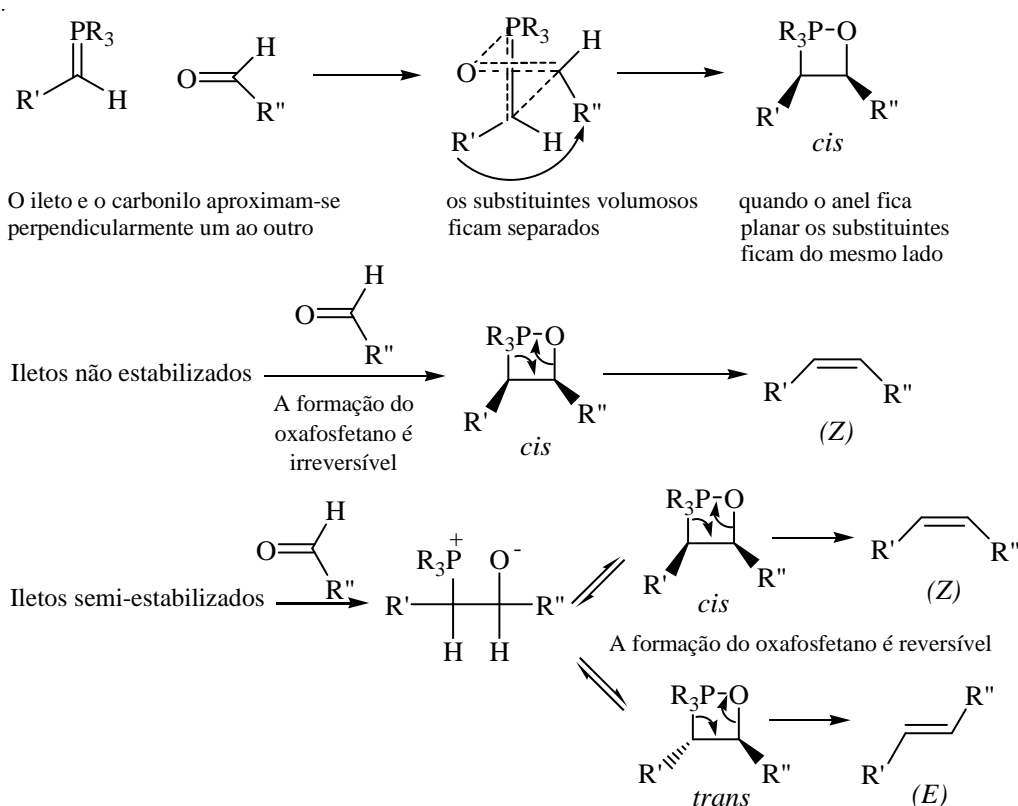


Figura 3 – Formação de 1,2-oxafosfetanos determinantes da estereosselectividade da reacção de Wittig.

A reacção de Wittig de iletos estabilizados origina geralmente (*E*)-alcenos mas, a proporção entre os isómeros *E*:*Z* formados na reacção de Wittig pode ser alterada variando a temperatura, o solvente, ou através da adição de sais. Assim, temperaturas baixas favorecem a formação do isómero (*Z*); em solventes não próticos polares a reacção com aldeídos origina maiores quantidades do isómero (*E*), enquanto que em solventes apróticos contendo ácidos de Lewis dissolvidos (por exemplo sais de lítio) a proporção do isómero

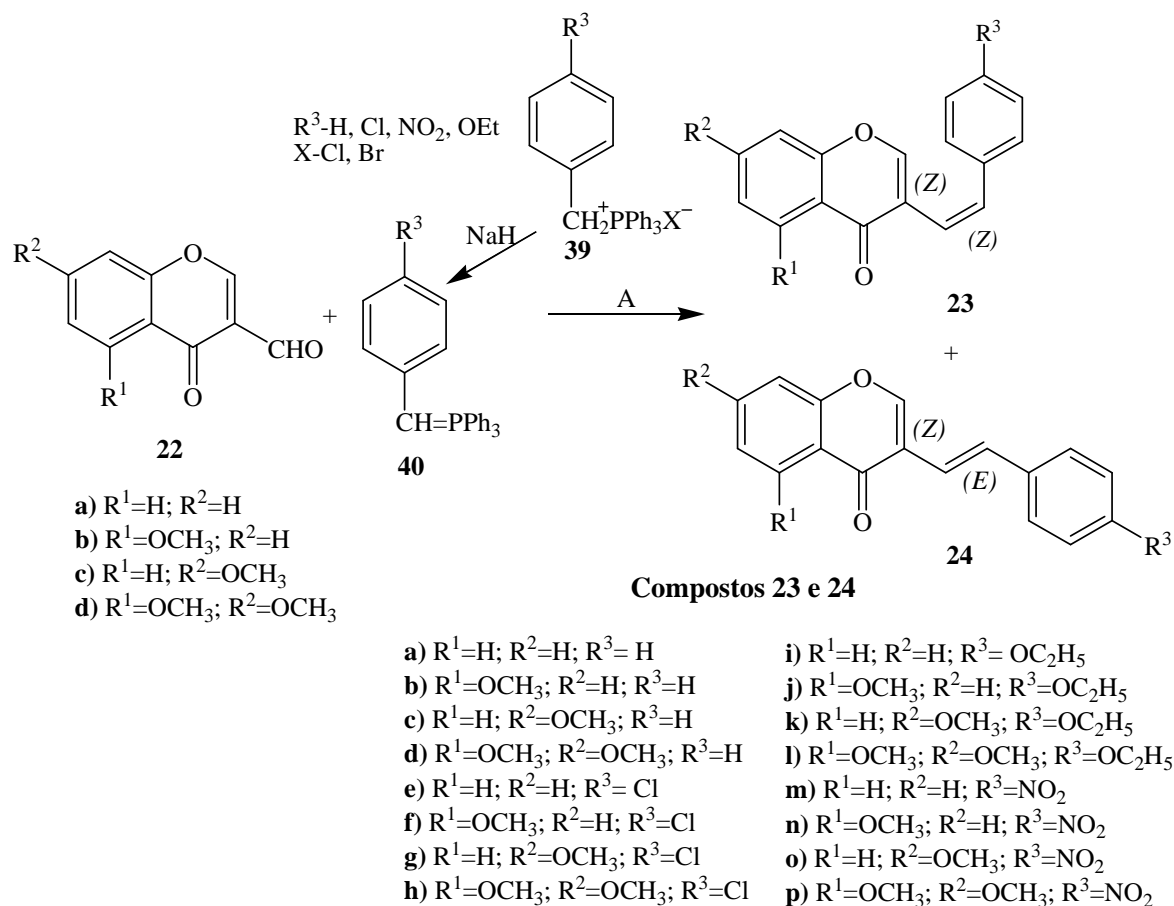
(*Z*) aumenta. As reacções de Wittig de iletos não estabilizados com compostos carbonílicos originam (*Z*)-alcenos. Em solventes apróticos os sais de lítio têm pouca influência sobre estas reacções, mas em solventes não polares contendo sais de lítio dissolvidos verifica-se uma estereosselectividade (*E*). A estereoquímica das reacções de Wittig de iletos semi-estabilizados com compostos carbonílicos depende pouco da natureza do solvente e da presença de sais de lítio dissolvidos, depende essencialmente de factores estruturais.

2.3. Síntese de 3-estirilcromonas através da reacção de Wittig

A reacção de Wittig de um sal de benziltrifenilfosfónio apropriado (**39**) com 3-formilcromonas (**22**) em meio alcalino tem vindo a ser estudada no nosso grupo de investigação e origina uma mistura de (*Z*)- e (*E*)-3-estirilcromonas (**23**, **24**), sendo o isómero (*Z*) o mais abundante.²⁷ A primeira etapa da reacção consiste na formação do ileto benzílico (semi-estabilizado) (**40**) a partir do sal de benziltrifenilfosfónio na presença de uma base forte, o hidreto de sódio (em condições anidras). A adição da base seguida da formação do ileto é acompanhada por uma mudança de cor da mistura reaccional, que passa gradualmente de incolor a laranja. Depois do ileto formado adiciona-se a 3-formilcromona apropriada (**Esquema 20**), adição que é acompanhada pela descoloração quase instantânea da mistura reaccional. O substituinte no anel do ileto benzílico e o núcleo da cromona têm influência no rendimento da reacção e na proporção em que são obtidos os isómeros *E* e *Z*. Em todas as sínteses efectuadas foi obtido maioritariamente o isómero (*Z*), independentemente da estrutura dos reagentes. Este resultado era esperado tendo em conta que a 3-formilcromona pode ser considerada uma componente carbonílica volumosa para a reacção de Wittig.

O procedimento experimental consistiu em adicionar 1 equivalente molar de hidreto de sódio a uma suspensão do sal (cloreto de benziltrifenilfosfónio) em THF seco na hora; a solução tornou-se laranja ao fim de um determinado tempo, dependendo da reactividade do sal, sugerindo a formação do ileto. Seguidamente adicionou-se 1 equivalente molar da cromona ao ileto e a mistura reaccional tornou-se amarela. A separação da mistura reaccional através de cromatografia em camada fina revelou a presença de reagente de partida (cromona que não é totalmente consumida) e de dois novos produtos. A análise dos espectros de RMN de ¹H permitiu-nos concluir que esses produtos eram a

(*E*)-3-estirilcromona e a (*Z*)-3-estirilcromona, sendo o isômero *Z* o mais abundante em todos os casos, independentemente da estrutura do ileto e da cromona.



A: THF seco, NaH, 80°C, sob N_2 .

Esquema 20

Os resultados obtidos (**Tabela 2**) sugerem-nos ainda que a formação do ileto a partir de um sal que possui no anel um substituinte dador de electrões é mais rápida do que nos outros casos, uma vez que a solução se torna laranja ao fim de cinco minutos. Tempos mais prolongados conduzem à decomposição do ileto, o que facilmente se consegue observar através da descoloração da mistura reaccional. Por outro lado, se os substituintes no anel forem neutros ou sacadores de electrões, os iletos são menos reactivos e consequentemente mais estáveis.

Neste trabalho foram sintetizadas 3-estirilcromonas com diferentes substituintes na posição *para* do anel do grupo estirilo, e também 3-estirilcromonas contendo grupos

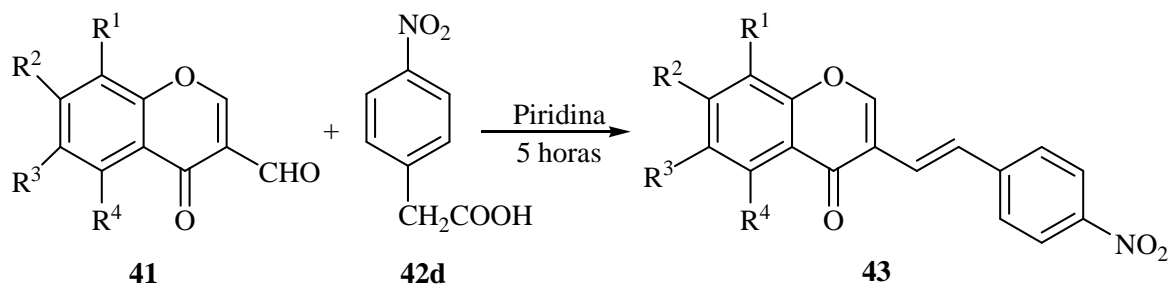
metoxilo em diferentes posições do anel da cromona. Os resultados obtidos neste estudo estão sumarizados na Tabela 2.

<i>Composto</i>	<i>Síntese do ileto tempo (h)</i>	<i>Reacção com a cromona tempo (h)</i>	<i>(Z)-3-estirilcromona (23) Rendimento (%)</i>	<i>(E)-3-estirilcromona (24) Rendimento (%)</i>
a	3	40	47	4
b	3	48	45	6
c	3	48	39	5
d	3	48	30	5
e	3	24	51	5
f	3	24	55	8
g	4	48	57	5
h	3	48	56	6
i	5(min.)	24	59	6
j	5(min.)	24	58	12
k	5(min.)	48	47	6
l	5(min.)	24	57	6
m	3	26	60	9
n	3	48	66	9
o	3	24	67	7
p	3	48	50	5

Tabela 2 – Rendimentos obtidos na síntese de (Z)- e (E)-3-estirilcromonas (**23a-p**) e (**24a-p**) através da reacção de Wittig de 3-formilcromonas (**22a-d**) com ileto benzílicos.

2.4. Síntese de 3-estirilcromonas através da condensação de Knoevenagel de 3-formilcromonas com ácidos fenilacéticos

Karale e seus colaboradores²³ sintetizaram derivados de 3-estirilcromonas (**43**) em rendimentos moderados (**Tabela 3**), por condensação das 3-formilcromonas (**41**) com o ácido 4-nitrofenilacético (**42d**) e usando piridina como solvente (**Esquema 21**).



Esquema 21

<i>Composto</i>	<i>R¹</i>	<i>R²</i>	<i>R³</i>	<i>R⁴</i>	<i>Rendimento (%)</i> ²³
43a	H	CH ₃	Cl	H	57
43b	CH ₃	H	CH ₃	H	54
43c	H	H	Cl	H	60
43d	H	CH ₃	CH ₃	H	58
43e	H	H	Br	H	61
43f	H	CH ₃	H	CH ₃	58
43g	H	Cl	Cl	H	64
43h	H	CH ₃	H	H	59
43i	H	H	CH ₃	H	51
43j	Cl	H	Cl	H	67

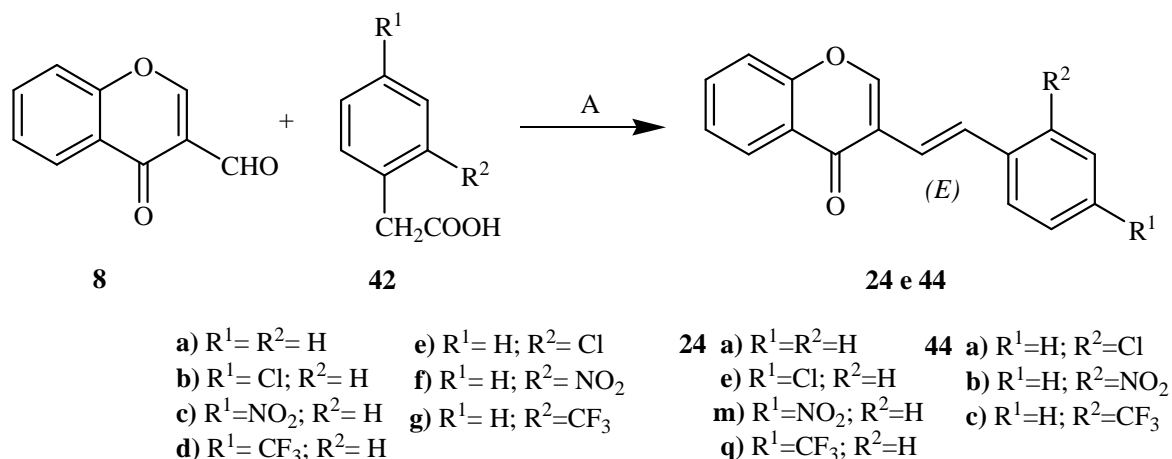
Tabela 3 – Rendimentos obtidos por Karale e colaboradores na síntese de 3-estirilcromonas por condensação do ácido 4-nitrofenilacético com 3-formilcromonas.²³

A reacção apresentada no esquema 21 levou-nos a considerar a possibilidade de usar outros derivados de ácidos fenilacéticos na reacção com 3-formilcromonas, de modo a sintetizar diferentes (*E*)-3-estirilcromonas com melhores rendimentos, uma vez que na reacção de Wittig o isómero (*E*) foi obtido em rendimentos muito fracos (4-12%).

Os ácidos fenilacéticos possuem um grupo metileno ácido que na presença de uma base origina facilmente um carbanião que pode reagir facilmente com o carbono electrofílico do grupo formilo da 3-formilcromona, dando origem a 3-estirilcromonas. Esta reacção é uma condensação de Knoevenagel em meio básico.

Baseados nos resultados de Karale, estudámos a condensação da 3-formilcromona (**8**) com os ácidos fenilacéticos (**42a-g**) em piridina a refluxo (**Esquema 22**). Nestas

condições de aquecimento clássicas ocorre uma condensação de Knoevenagel seguida de descarboxilação, obtendo-se em cada caso a correspondente (*E*)-3-estirilcromona (**24a,e,m,q**) ou (**44a-c**).



A: Condições clássicas: piridina seca, *t*-BuOK, refluxo, sob azoto.

Em microondas: piridina seca, *t*-BuOK, 180°C, 1 hora.

Esquema 22

O método é diastereosseletivo dado que apenas se obtém o isómero (*E*). Numa fase inicial do desenvolvimento do método foram testados diferentes tempos de reacção mas os rendimentos foram sempre muito baixos com excepção do rendimento da síntese da 4'-nitro-3-estirilcromona (**24m**), que foi obtida em rendimentos moderados após 24-30 horas (**Experiências 6-8, Tabela 4**). Note-se que o ácido 4-nitrofenilacético é mais reactivo dado que a presença de um grupo sacador (NO_2) na posição *para* do anel ligado ao carbono C- α permite a estabilização do carbanião. Testaram-se também diferentes quantidades molares dos ácidos fenilacéticos mas não se observaram melhorias significativas nos rendimentos. Os resultados indicavam que a condensação de ácidos fenilacéticos (**42a-d**) com a 3-formilcromona (**8**) seria favorecida pela presença de um grupo sacador de electrões no anel aromático do ácido porque este grupo facilita a estabilização do carbanião. Contudo no caso do ácido 4-trifluorometilfenilacético (**42d**) os rendimentos em que foi obtida a correspondente 3-estirilcromona (**24q**) foram baixos, devido provavelmente à decomposição deste ácido durante o longo período em que a reacção esteve em refluxo.

<i>Experiência</i>	<i>Quantidade de ácido fenilacético (equivalentes molares)</i>	<i>Tempo de reação (h)</i>	<i>Rendimento (%)</i>	<i>Composto</i>
1	1,25 equiv. de 42a ; R ¹ = R ² = H	42	2	24a
2	5 equiv. de 42a ; R ¹ = R ² = H	24	9	24a
3	20 equiv. de 42a ; R ¹ = R ² = H	52	6	24a
4	2,25 equiv. de 42b ; R ¹ = Cl, R ² = H	44	3	24e
5	20 equiv. de 42b ; R ¹ = Cl, R ² = H	70	9	24e
6	1,5 equiv. de 42c ; R ¹ = NO ₂ , R ² = H	24	51	24m
7	4 equiv. (3 + 1) de 42c ; R ¹ = NO ₂ , R ² = H	24	61	24m
8	12 equiv. (4 x 3) de 42c ; R ¹ = NO ₂ , R ² = H	30	69	24m
9	3,2 equiv. de 42d ; R ¹ = CF ₃ , R ² = H	48	15	24q
10	12 equiv. (4 x 3) de 42d ; R ¹ = CF ₃ , R ² = H	48	17	24q

Tabela 4 – Rendimentos obtidos na síntese de 3-estirilcromonas através da condensação da 3-formilcromona (**8**) com ácidos fenilacéticos (**42a-d**) em condições de aquecimento clássicas (banho de óleo).

Como os resultados obtidos nesta fase não eram animadores e conhecendo as vantagens da utilização da radiação microondas em inúmeras sínteses orgânicas descritas na literatura^{56,57} (vantagens essas que serão referidas no capítulo 3 deste trabalho), decidiu-se estudar a condensação da 3-formilcromona (**8**) com os ácidos fenilacéticos (**42a-d**) sob radiação microondas (**Figura 4**) (**Esquema 22**, **Tabela 5**).



Figura 4 – Reactores usados na síntese de 3-estirilcromonas sob radiação microondas.

As reacções foram efectuadas num microondas Ethos SYNTH (Milestone Inc.) usando o sistema de reactores apresentado na figura 4, a 180°C, nunca excedendo a potência máxima (800 W) durante uma hora. A temperatura e a pressão foram controladas usando uma sonda de fibra óptica e um sensor de pressão, respectivamente.

Depois de terem sido feitas algumas experiências concluiu-se que as melhores condições experimentais em microondas seriam a utilização de 12 equivalentes molares de ácido fenilacético durante 1 hora a 180°C. Nestas condições obtiveram-se os compostos (**24e**) e (**24m**) em rendimentos moderados. Contudo, os rendimentos para os compostos (**24a**) e (**24q**) continuavam a ser muito baixos (**Tabela 5**). Formulou-se então a hipótese de ser necessária a adição de uma base forte para promover a formação do carbanião no carbono α do ácido fenilacético. Testou-se a reacção de (**8**) com o ácido (**42a**) (1,5 equivalentes molares) em piridina seca e em condições clássicas mas em presença de *tert*-butóxido de potássio (1,5 equivalentes molares). Nestas condições verificou-se uma pequena melhoria do rendimento da síntese do composto (**24a**) (**Experiência 1, Tabela 6**). Outras experiências revelaram que o aumento da quantidade de ácido (**42a**) conduzia a uma melhoria do rendimento. Usando 5 equivalentes molares de ácido (**42a**) a 3-estirilcromona (**24a**) foi obtida em bom rendimento (66%) (**Tabela 6, Experiência 2**).

<i>Experiência</i>	<i>Quantidade de ácido fenilacético (equivalentes molares)</i>	<i>Rendimento (%)</i>	<i>Composto</i>
1	12 equiv. de 42a ; R ¹ = R ² = H	3	24a
2	20 equiv. de 42a ; R ¹ = R ² = H A mistura reaccional foi lavada com KHCO ₃ (aq)	9	24a
3	12 equiv. de 42b ; R ¹ = Cl, R ² = H	40	24e
4	12 equiv. de 42b ; R ¹ = Cl, R ² = H A mistura reaccional foi lavada com KHCO ₃ (aq)	33	24e
5	20 equiv. de 42b ; R ¹ = Cl, R ² = H	40	24e
6	1,5 equiv. de 42c ; R ¹ = NO ₂ , R ² = H	19	24m
7	12 equiv. de 42c ; R ¹ = NO ₂ , R ² = H	56	24m
8	12 equiv. de 42d ; R ¹ = CF ₃ , R ² = H	11	24q

Tabela 5 – Rendimentos obtidos na síntese de 3-estirilcromonas através da condensação da 3-formilcromona (**8**) com ácidos fenilacéticos (**42a-d**) sob radiação microondas.

Nestas condições experimentais optimizadas efectuou-se a condensação da 3-formilcromona (**8**) com os ácidos fenilacéticos (**42b-g**) e foram obtidas as correspondentes 3-estirilcromonas (**24e,m,q**) e (**44a-c**) em rendimentos bons ou excelentes (Tabela 6), com excepção da 4'-nitro-3-estirilcromona (**24m**) que foi obtida com um rendimento moderado (48%; Tabela 6, Experiência 6). Numa fase final estudou-se também a condensação de (**8**) com os ácidos fenilacéticos (**42a-g**) sob radiação microondas para reduzir o tempo de reacção. Como previsto, obtiveram-se os compostos (**24a,e,m,q**) e (**44a-c**) em rendimentos comparáveis aqueles que se obtiveram em condições clássicas mas em apenas uma hora de irradiação. Aplicaram-se as condições experimentais optimizadas à síntese das 3-estirilcromonas metoxiladas (**24b,c**) e neste caso verificou-se que os rendimentos são mais baixos (Tabela 6, Experiências 10 e 11). Este facto deve-se provavelmente à presença dos grupos dadores de electrões (metoxilos) no anel A da cromona e que contribuirão para a diminuição da electrofilicidade do grupo formilo das 3-formilcromonas (**22b,c**). No gráfico 1 está registada, como exemplo, a variação da potência do microondas em função da temperatura e durante o tempo de reacção na síntese da 3-estirilcromona (**44a**).

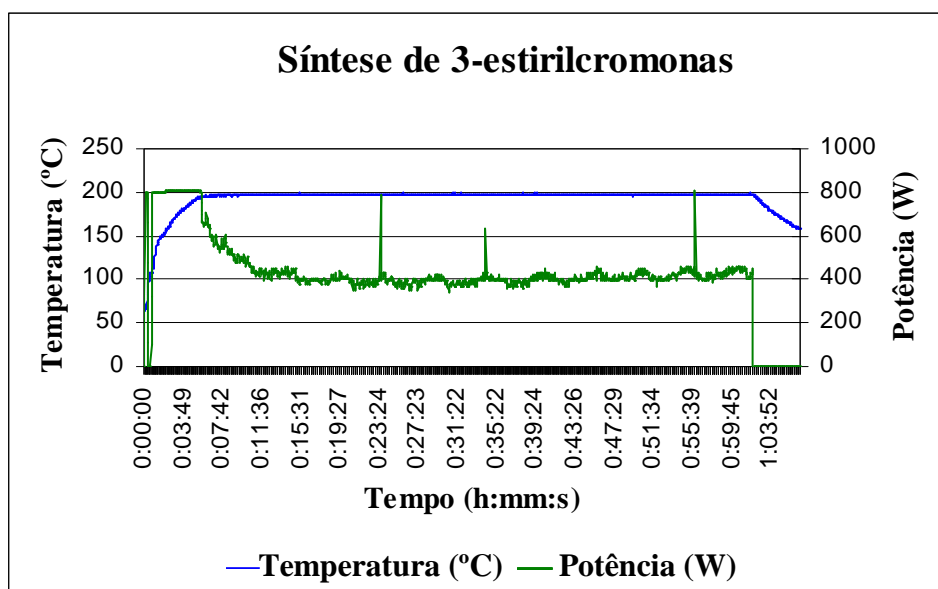


Gráfico 1 – Exemplo das condições reaccionais de síntese das 3-estirilcromonas em microondas: síntese da (*E*)-2'-cloro-3-estirilcromona (**44a**).

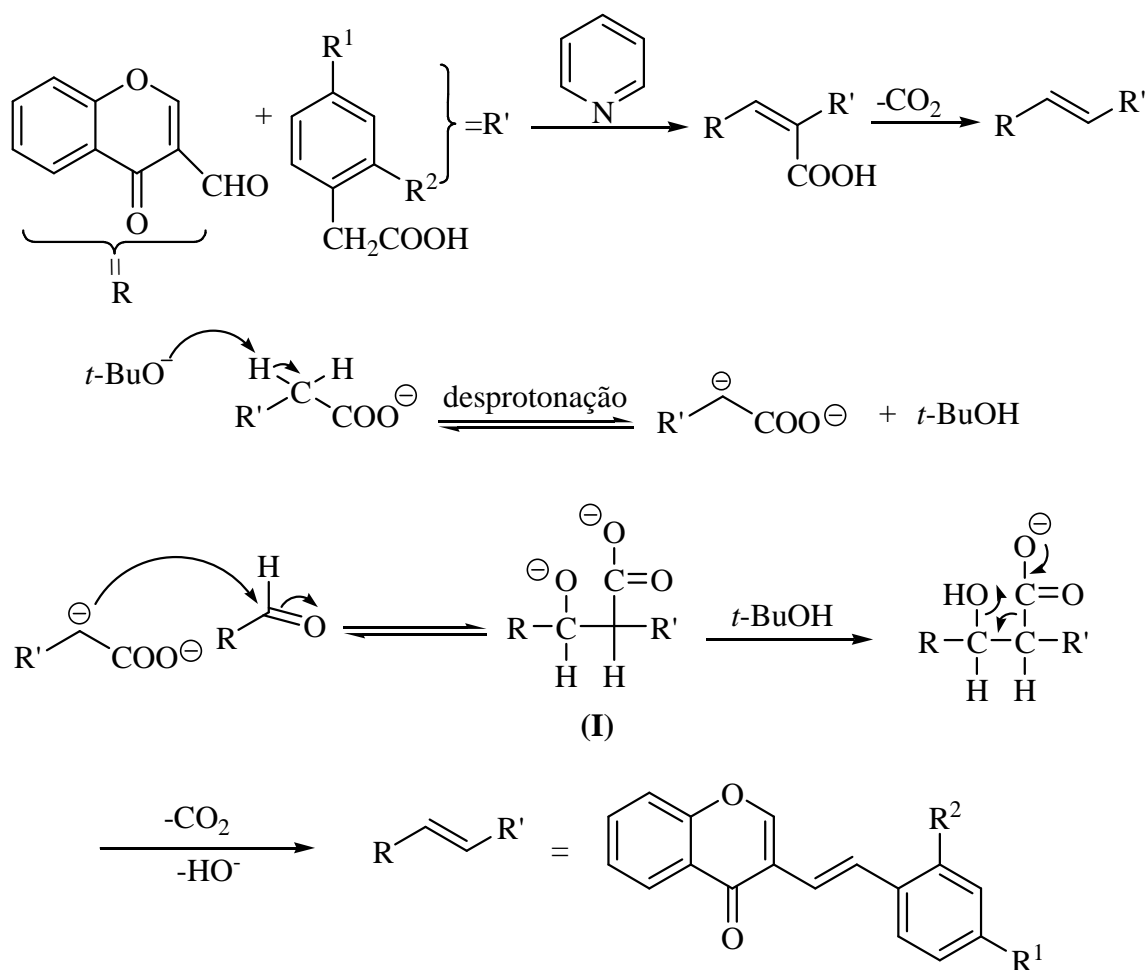
Experiência	Cromona	Ácido fenilacético	Condições Clássicas		Microondas	Composto
			Tempo (h)	Rendimento (%)	Rendimento (%)	
1*	8	42a; R ¹ = R ² = H	8	13	—	24a
2	8	42a; R ¹ = R ² = H	31	66	86	24a
3	8	42a; R ¹ = R ² = H	40	66	—	24a
4	8	42b; R ¹ = Cl, R ² = H	24	92	80	24e
5	8	42d; R ¹ = CF ₃ , R ² = H	15	99	91	24q
6	8	42c; R ¹ = NO ₂ , R ² = H	15	48	56	24m
7	8	42e; R ¹ = H, R ² = Cl	12	98	90	44a
8	8	42f; R ¹ = H, R ² = NO ₂	12	98	80	44b
9	8	42g; R ¹ = H, R ² = CF ₃	12	91	94	44c
10	22b	42a; R ¹ = R ² = H	—	—	37	24b
11	22c	42a; R ¹ = R ² = H	—	—	56	24c

* Foram adicionados apenas 1,5 equiv. molares de ácido 42a.

Tabela 6 – Rendimentos obtidos na síntese de 3-estirilcromonas através da condensação de 3-formilcromonas (**8**) e (**22b,c**) com ácidos fenilacéticos (**42a-g**) em piridina a refluxo ou sob radiação microondas na presença de 1,5 equivalentes molares de *terc*-butóxido de potássio.

2.4.1. Mecanismo da condensação de Knoevenagel

A condensação de aldeídos ou cetonas, que geralmente não possuem hidrogénios α , com compostos do tipo Z-CH₂-Z' ou Z-CHR-Z' é designada condensação de Knoevenagel.⁵³ A condensação de Knoevenagel data de 1896 e constitui um método simples para formar ligações C-C em condições suaves. Os grupos Z e Z' podem ser grupos CHO, COR, COOH, COOR, CN, NO₂, SOR, SO₂R, SO₂OR ou grupos similares. Quando Z=COOH, caso dos ácidos fenilacéticos ocorre *in situ* uma descarboxilação do produto intermediário (**I**) (Esquema 23).

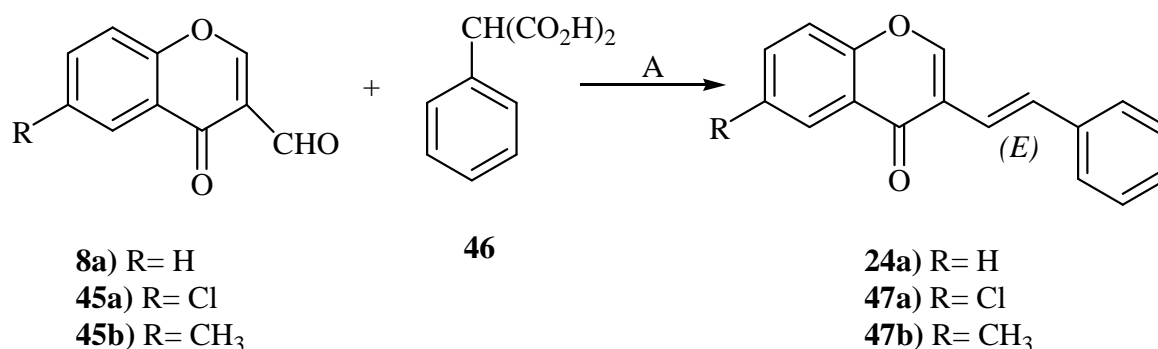


Esquema 23

A condensação de Knoevenagel pode ser aplicada a compostos que possuam apenas um substituinte Z, como por exemplo CH₃Z ou RCH₂Z, desde que seja usada uma base forte, razão pela qual na condensação de ácidos fenilacéticos com 3-formilcromonas é necessária a adição de *terc*-butóxido de potássio. Também pode ser aplicada a compostos que possuam prótons ácidos, de modo que o próton possa ser facilmente removido por uma base, por exemplo, CHCl₃, 2-metilpiridinas, acetilenos terminais, ciclopentadienos, entre outros.⁵³

2.5. Síntese de 3-estirilcromonas através da condensação de Knoevenagel de 3-formilcromonas com o ácido fenilmalónico

Uma vez encontradas as melhores condições reaccionais para a síntese de 3-estirilcromonas através da condensação de 3-formilcromonas com ácidos fenilacéticos sob irradiação com microondas, aplicaram-se essas mesmas condições na condensação das 3-formilcromonas (**8a**) e (**45a,b**) com o ácido fenilmalónico (**46**) (apenas 2,5 equivalentes molares), tendo-se obtido as 3-estirilcromonas (**24a**) e (**47a,b**) em muito bons rendimentos (78-92%) em apenas 1 hora de irradiação (**Esquema 24**). O hidrogénio α deste ácido é bastante ácido e pode ser facilmente removido por uma base como o *tert*-butóxido de potássio, formando-se o carbanião correspondente. Dá-se seguidamente o ataque nucleofílico ao carbono do grupo formilo da 3-formilcromona segundo o mecanismo do tipo da condensação de Knoevenagel apresentado anteriormente no esquema 23. No entanto, no caso dos ácidos fenilmalónicos ocorrem duas descarboxilações sucessivas.



A: *Em microondas*: piridina seca, *t*-BuOK, 180°C, 1 hora.

Esquema 24

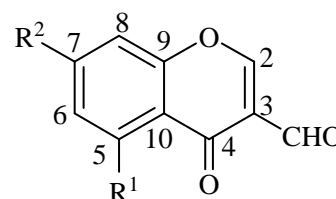
3. Caracterização estrutural de 3-estirilcromonas e compostos precursores

Um dos aspectos mais importantes da Química Orgânica, e em particular desta dissertação está na elucidação estrutural dos compostos sintetizados. As técnicas espectroscópicas de análise estrutural são imprescindíveis para determinar, com precisão, a estrutura de um dado composto, nomeadamente a espectroscopia de ressonância magnética nuclear mono- e bidimensional (RMN) e a espectrometria de massa (EM). Deste modo, os compostos sintetizados, bem como os intermediários dessas sínteses foram objecto de vários estudos de caracterização estrutural recorrendo a estas duas técnicas espectroscópicas.

3.1. Caracterização por RMN

3.1.1. Caracterização de 3-formilcromonas

Neste ponto iremos discutir a caracterização espectroscópica por RMN de alguns compostos precursores e intermediários da síntese de 3-estirilcromonas. Apenas será discutida a caracterização estrutural de compostos que ainda não tenham sido descritos na literatura. Dado que a caracterização estrutural das acetofenonas metoxiladas (**21b-d**) e das 3-formilcromonas (**22a,b,c**) já se encontra devidamente descrita na literatura⁴² descrever-se-á apenas a caracterização estrutural da 3-formilcromona (**22d**), estabelecendo a comparação com a 3-formilcromona não substituída (**22a**).



- 22 a)** $R^1=H$; $R^2=H$
b) $R^1=OCH_3$; $R^2=H$
c) $R^1=H$; $R^2=OCH_3$
d) $R^1=OCH_3$; $R^2=OCH_3$

Pela análise do espectro de RMN de 1H da 3-formilcromona (**22d**) foram identificados sinais característicos, em forma de singuleto, que foram atribuídos à ressonância:

- dos prótons dos grupos metoxilo a $\delta = 3,91$ ppm ($7-OCH_3$) e $\delta = 3,97$ ppm ($5-OCH_3$);
- do próton H-2 a $\delta = 8,31$ ppm;

➤ do próton do grupo formilo a $\delta = 10,33$ ppm.

Os prótons do anel aromático surgem na gama de frequências típicas de prótons aromáticos. Assim, observam-se na zona aromática, apenas dois dupletos correspondentes às ressonâncias dos prótons H-8 e H-6. O valor da constante de acoplamento entre estes prótons ($J = 2,3$ Hz) é típico de um acoplamento a longa distância ($^4J_{C/H}$) (**Tabela 7**). A presença de grupos metoxilo, dadores de electrões, nas posições *orto* relativamente a H-6 e H-8 exerce sobre estes prótons um efeito protector, o que explica que as ressonâncias destes prótons sejam observadas a frequências mais baixas do que no composto (**22a**).

Os sinais mais característicos no espectro de RMN de ^{13}C da 3-formilcromona (**22d**) são os sinais devidos às ressonâncias dos carbonos dos grupos metoxilo a $\delta = 55,8$ ppm (7-OCH₃) e $\delta = 56,3$ ppm (5-OCH₃), de C-2 a $\delta = 158,1$ ppm, de C-4 a $\delta = 189,3$ ppm e do grupo formilo a $\delta = 174,8$ ppm (**Tabela 8**).

Composto Sinal	22a	22d
7-OCH ₃	—	3,91; s
5-OCH ₃	—	3,97; s
H-8	7,55; d J 8,5 e 0,9 Hz	6,42; d J 2,3 Hz
H-6	7,52; ddd J 7,9; 7,1 e 0,9 Hz	6,50; d J 2,3 Hz
H-7	7,77; ddd J 8,5; 7,1 e 1,6 Hz	—
H-5	8,30; dd J 7,9 e 1,6 Hz	—
H-2	8,56; s	8,31; s
CHO	10,38; s	10,33; s

Tabela 7 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de 3-formilcromonas (**22a,d**).

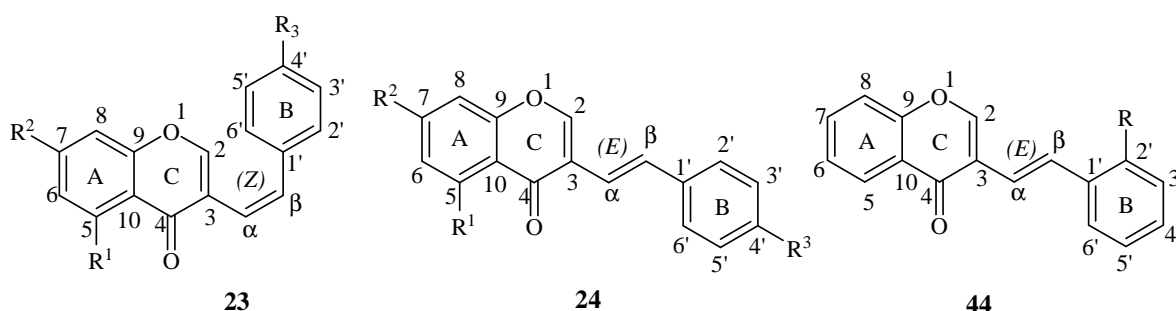
Composto Sinal	22a	22d
7-OCH ₃	—	55,8
5-OCH ₃	—	56,3
C-8	118,5	97,0
C-3	120,2	121,0
C-10	125,2	109,8
C-6	126,0	93,4
C-5	126,6	161,3
C-7	134,8	164,7
C-9	156,1	159,5
C-2	160,6	158,1
C-4	175,9	174,8
CHO	188,5	189,3

Tabela 8 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de 3-formilcromonas (**22a,d**).

As ressonâncias dos carbonos C-5 e C-7 surgem a maiores valores de ressonância do que na 3-formilcromona (**22a**), ($\Delta\delta = +34,7$ ppm e $\Delta\delta = +29,9$ ppm, respectivamente), porque estes carbonos se encontram directamente ligados aos átomos de oxigénio dos grupos metoxilo e por isso estão mais desprotegidos. Por outro lado a presença destes grupos em C-5 e C-7 exerce um efeito protector nas posições *orto* e por isso as ressonâncias dos carbonos C-6 e C-8 ocorrem a frequências mais baixas do que no composto (**22a**) ($\Delta\delta = -32,6$ ppm e $\Delta\delta = -21,5$ ppm, respectivamente).

3.1.2. Caracterização de 3-estirilcromonas

3.1.2.1. Caracterização de 3-estirilcromonas *para*-substituídas no anel B com e sem substituintes no anel A



Compostos 23 e 24

- | | |
|---|--|
| a) $R^1=H$; $R^2=H$; $R^3=H$ | i) $R^1=H$; $R^2=H$; $R^3=OC_2H_5$ |
| b) $R^1=OCH_3$; $R^2=H$; $R^3=H$ | j) $R^1=OCH_3$; $R^2=H$; $R^3=OC_2H_5$ |
| c) $R^1=H$; $R^2=OCH_3$; $R^3=H$ | k) $R^1=H$; $R^2=OCH_3$; $R^3=OC_2H_5$ |
| d) $R^1=OCH_3$; $R^2=OCH_3$; $R^3=H$ | l) $R^1=OCH_3$; $R^2=OCH_3$; $R^3=OC_2H_5$ |
| e) $R^1=H$; $R^2=H$; $R^3=Cl$ | m) $R^1=H$; $R^2=H$; $R^3=NO_2$ |
| f) $R^1=OCH_3$; $R^2=H$; $R^3=Cl$ | n) $R^1=OCH_3$; $R^2=H$; $R^3=NO_2$ |
| g) $R^1=H$; $R^2=OCH_3$; $R^3=Cl$ | o) $R^1=H$; $R^2=OCH_3$; $R^3=NO_2$ |
| h) $R^1=OCH_3$; $R^2=OCH_3$; $R^3=Cl$ | p) $R^1=OCH_3$; $R^2=OCH_3$; $R^3=NO_2$ |
| | q) $R^1=H$; $R^2=H$; $R^3=CF_3$ |

Compostos 44

- a) $R=Cl$
 b) $R=NO_2$
 c) $R=CF_3$

As (*Z*)- e (*E*)-3-estirilcromonas não substituídas (**23a**) e (**24a**) são compostos já conhecidos e a sua caracterização estrutural já se encontra descrita pormenorizadamente na literatura.²⁷ Contudo, será novamente referida, para que se possa estabelecer a comparação com os novos derivados sintetizados.

Por uma questão de simplicidade começa-se por discutir os aspectos estruturais mais relevantes das 3-estirilcromonas substituídas apenas nas posições *para* (**24q**) e *orto* (**44a-c**) do anel B. No caso das estirilcromonas substituídas na posição *para* discutir-se-á apenas a caracterização da estirilcromona (**24q**) porque ainda não tinha sido descrita na literatura. Seguidamente serão discutidas as principais alterações estruturais provocadas pela introdução de substituintes em diferentes posições do anel A. Contudo, apresentar-se-á a caracterização estrutural das 3-estirilcromonas (**44a-c**) separadamente pelo facto de apresentarem o substituinte no anel B numa posição diferente.

O assinalamento das ressonâncias de protão e de carbono-13 das 3-estirilcromonas foi efectuado recorrendo a experiências de RMN mono e bidimensional. De um modo geral, as características mais importantes do espectro de protão das 3-estirilcromonas (**23a-p**) e (**24a-q**) são as ressonâncias do protão H-2 a $\delta_{\text{H}}=7,41\text{--}7,73$ ppm nos isómeros *Z* que surge na maior parte dos casos como um duplete devido ao acoplamento com o protão H- α , e a $\delta_{\text{H}}=7,63\text{--}8,13$ ppm nos isómeros *E* que surge geralmente na forma de um singuleto e dos protões vinílicos ($\delta_{\text{H-}\alpha}=6,39\text{--}6,70$ ppm; $\delta_{\text{H-}\beta}=6,67\text{--}6,82$ ppm) nos isómeros *Z* e ($\delta_{\text{H-}\alpha}=6,80\text{--}7,08$ ppm; $\delta_{\text{H-}\beta}=7,51\text{--}7,88$ ppm) nos isómeros *E*, que aparecem no espectro na forma de dupletos constituindo em alguns casos um sistema AB. A constante de acoplamento $^3J_{\text{H}\alpha\text{--H}\beta}\approx 16$ Hz indica que a ligação dupla apresenta uma configuração *trans*. Quando essa constante, $^3J_{\text{H}\alpha\text{--H}\beta}\approx 12$ Hz então a ligação dupla apresenta uma configuração *cis*. Esta diferença constitui o principal critério de distinção entre (*E*)- e (*Z*)-3-estirilcromonas. No caso das 3-estirilcromonas (**24q**) e (**44c**) a ressonância do carbono do grupo trifluorometilo aparece como um quarteto, devido ao acoplamento do átomo de carbono com o átomo de flúor a $\delta = 124,2$ e $122,5$ ppm com uma constante de ($^1J_{\text{C-F}} = 272\text{--}274$ Hz). As ressonâncias dos carbonos na vizinhança deste grupo também surgem sob a forma de quartetos mas com constantes de acoplamento mais pequenas ($^2J_{\text{C-F}} = 29\text{--}33$ Hz; $^3J_{\text{C-F}} = 2\text{--}4$ Hz). No caso da 3-estirilcromona (**44c**) podemos observar acoplamento de spin a longa distância entre hidrogénio e flúor ($^5J_{\text{H-F}} = 2,4$ Hz) e carbono-flúor ($^4J_{\text{C}\beta\text{-F}} = 5,7$ Hz). Em relação aos sinais do anel A, identificaram-se dois dupletos correspondentes às ressonâncias dos protões H-5 e H-8, sendo o primeiro observado a frequências mais elevadas devido aos efeitos mesomérico e anisotrópico

desprotector do grupo carbonilo. As ressonâncias de H-6 e H-7 apresentam sinais na forma de duplo tripleto (dt) ou duplo duplete de dupletos (ddd) ou ainda de tripleto (t), sendo H-7 o mais desprotegido devido ao efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo (Tabelas 9 e 10).

Como exemplo das 3-estirilcromonas *p*-substituídas apresenta-se a identificação dos sinais do composto (**24q**) (isômero *E*). No espectro de RMN de ^1H (Figura 5), tendo em conta os efeitos mesomérico e anisotrópico desprotectores do grupo carbonilo, assim como a multiplicidade dos sinais foram atribuídas a frequências mais elevadas, as ressonâncias devidas ao próton H-2 que surge na forma de um singuleto a $\delta = 8,13$ ppm e mais desprotegido ainda, a ressonância do próton H-5 que surge na forma de um duplo duplete a $\delta = 8,30$ ppm. Os sinais em forma de duplete a $\delta = 7,02$ ppm e $\delta = 7,76$ ppm correspondem à ressonância dos prótons vinílicos H- α e H- β , sendo H- β o mais desprotegido devido ao efeito desprotector do núcleo da cromona.

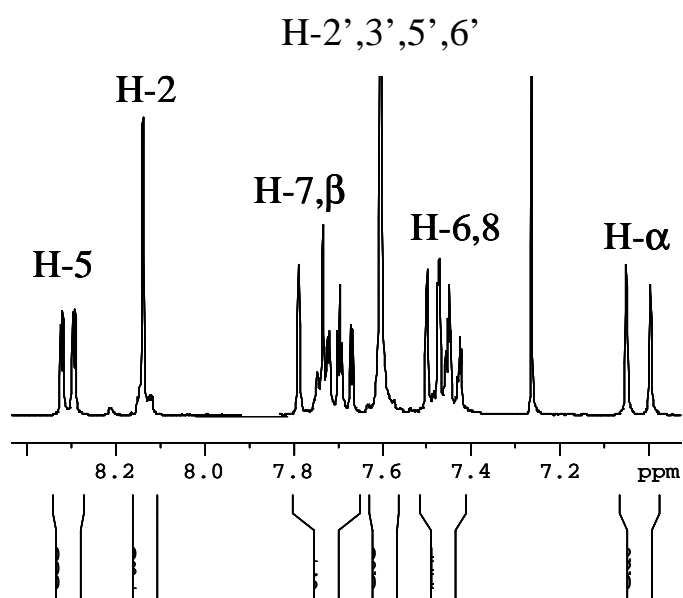


Figura 5 – Espectro de RMN de ^1H da (*E*)-4'-trifluorometil-3-estirilcromona (**24q**).

Comp. Sinal	23a	23c	23d	23g	23h	23k	23l	23o	23p
4'- OCH ₂ CH ₃	—	—	—	—	—	1,39; t <i>J</i> 7,0 Hz	1,40; t <i>J</i> 7,0 Hz	—	—
4'- OCH ₂ CH ₃	—	—	—	—	—	4,00; q <i>J</i> 7,0 Hz	4,01; q <i>J</i> 7,0 Hz	—	—
5-OCH ₃	—	—	3,93; s	—	3,96; s	—	3,95; s	—	3,96; s
7-OCH ₃	—	3,88; s	3,83; s	3,88; s	3,87; s	3,88; s	3,86; s	3,90; s	3,87; s
H-α	6,55; dd <i>J</i> 12,1 e 0,9 Hz	6,53; dd <i>J</i> 12,0 e 0,9 Hz	6,50; dd; <i>J</i> 12,1 e 0,9 Hz	6,53; dd <i>J</i> 12,1 e 1,2 Hz	6,51; dd <i>J</i> 12,1 e 0,9 Hz	6,40; dd <i>J</i> 12,0 e 1,2 Hz	6,39; dd <i>J</i> 12,1 e 1,2 Hz	6,70; dd <i>J</i> 12,2 e 1,2 Hz	6,69; dd <i>J</i> 12,1 e 1,0 Hz
H-β	6,81; d <i>J</i> 12,1 Hz	6,76; d <i>J</i> 12,0 Hz	6,73; d <i>J</i> 12,1 Hz	6,72; d <i>J</i> 12,1 Hz	6,68; d <i>J</i> 12,1 Hz	6,70; d <i>J</i> 12,0 Hz	6,67; d <i>J</i> 12,1 Hz	6,82; d <i>J</i> 12,2 Hz	6,77; d <i>J</i> 12,1 Hz
H-2	7,73; d <i>J</i> 0,9 Hz	7,65; d <i>J</i> 0,9 Hz	7,46; d <i>J</i> 0,9 Hz	7,63; d <i>J</i> 1,2 Hz	7,45; d <i>J</i> 0,9 Hz	7,71; d <i>J</i> 1,2 Hz	7,54; d <i>J</i> 1,2 Hz	7,60; d <i>J</i> 1,2 Hz	7,41; d <i>J</i> 1,0 Hz
H-5	8,29; dd <i>J</i> 8,2 e 1,5 Hz	8,18; d <i>J</i> 8,9 Hz	—	8,16; d <i>J</i> 8,9 Hz	—	8,17; d <i>J</i> 8,9 Hz	—	8,17; d <i>J</i> 8,9 Hz	—
H-6	7,42; ddd <i>J</i> 8,2; 7,1 e 0,9 Hz	6,98; dd <i>J</i> 8,9 e 2,4 Hz	6,34; d <i>J</i> 2,3 Hz	6,98; dd <i>J</i> 8,9 e 2,4 Hz	6,36; s	6,96; dd <i>J</i> 8,9 e 2,4 Hz	6,36; s	7,01; dd <i>J</i> 8,9 e 2,4 Hz	6,39; d <i>J</i> 2,2 Hz
H-7	7,66; ddd <i>J</i> 8,4; 7,1 e 1,5 Hz	—	—	—	—	—	—	—	—
H-8	7,40; d <i>J</i> 8,4 Hz	6,76; d <i>J</i> 2,4 Hz	6,32; d <i>J</i> 2,3 Hz	6,77; d <i>J</i> 2,4 Hz	6,36; s	6,76; d <i>J</i> 2,4 Hz	6,36; s	6,80; d <i>J</i> 2,4 Hz	6,37; d <i>J</i> 2,2 Hz
H-2',6'	7,21-7,32 m	7,20-7,32 m	7,18-7,31 m	7,23; AB <i>J</i> 8,0 Hz	7,23; AB <i>J</i> 8,2 Hz	7,23; d <i>J</i> 8,8 Hz	7,22; d <i>J</i> 8,7 Hz	7,46; d <i>J</i> 8,7 Hz	7,45; d <i>J</i> 8,7 Hz
H-3',5'	7,21-7,32 m	7,20-7,32 m	7,18-7,31 m	7,23; AB <i>J</i> 8,0 Hz	7,23; AB <i>J</i> 8,2 Hz	6,78; d <i>J</i> 8,8 Hz	6,79; d <i>J</i> 8,7 Hz	8,14; d <i>J</i> 8,7 Hz	8,13; d <i>J</i> 8,7 Hz
H-4'	7,21-7,32 m	7,20-7,32 m	7,18-7,31 m	—	—	—	—	—	—

Tabela 9 – Desvios químicos (ppm, em relação a TMS) de RMN de ¹H de (Z)-3-estirilcromonas (23a,c,d,g,h,k,l,o,p).

Comp. Sinal	24a	24c	24d	24g	24h	24k	24l	24o	24p	24q
4'- OCH ₂ CH ₃	—	—	—	—	—	1,43; t <i>J</i> 7,0 Hz	1,41; t <i>J</i> 7,0 Hz	—	—	—
4'- OCH ₂ CH ₃	—	—	—	—	—	4,06; q <i>J</i> 7,0 Hz	4,02; q <i>J</i> 7,0 Hz	—	—	—
5-OCH ₃	—	—	3,99; s	—	3,97; s	—	3,95; s	—	3,98; s	—
7-OCH ₃	—	3,91; s	3,91; s	3,91; s	3,89; s	3,91; s	3,87; s	3,95; s	3,90; s	—
H-α	7,00; d <i>J</i> 16,3 Hz	6,98; dd <i>J</i> 16,6 e 0,7 Hz	6,96; d; <i>J</i> 16,4 Hz	6,91; dd <i>J</i> 16,3 e 1,4 Hz	6,88; d <i>J</i> 16,6 Hz	6,85; d; <i>J</i> 16,4 Hz	6,80; d <i>J</i> 16,2 Hz	7,08; d <i>J</i> 16,2 Hz	7,00; d <i>J</i> 16,6 Hz	7,02; d <i>J</i> 16,3 Hz
H-β	7,64; d <i>J</i> 16,3 Hz	7,61; d <i>J</i> 16,6 Hz	7,64; d <i>J</i> 16,4 Hz	7,60; d <i>J</i> 16,3 Hz	7,64; d <i>J</i> 16,6 Hz	7,51; d <i>J</i> 16,4 Hz	7,53; d <i>J</i> 16,2 Hz	7,87; d <i>J</i> 16,2 Hz	7,88; d <i>J</i> 16,6 Hz	7,76; d <i>J</i> 16,3 Hz
H-2	8,12; s	8,05; s	7,92; s	7,63; d <i>J</i> 1,4 Hz	7,89; s	8,03; s	7,86; s	8,10; s	7,93; s	8,13; s
H-5	8,31; dd <i>J</i> 8,0 e 1,6 Hz	8,20; d <i>J</i> 8,9 Hz	—	8,16; d <i>J</i> 8,9 Hz	—	8,20; d <i>J</i> 8,9 Hz	—	8,23; d <i>J</i> 8,8 Hz	—	8,30; dd <i>J</i> 8,0 e 1,6 Hz
H-6	7,43; ddd <i>J</i> 8,0; 7,1 e 0,8 Hz	7,00; dd <i>J</i> 8,9 e 2,4 Hz	6,46; d <i>J</i> 2,3 Hz	6,99; dd <i>J</i> 8,9 e 2,4 Hz	6,45; d <i>J</i> 2,3 Hz	6,99; dd <i>J</i> 8,9 e 2,4 Hz	6,42; d <i>J</i> 2,2 Hz	7,05; dd <i>J</i> 8,8 e 2,4 Hz	6,46; d <i>J</i> 2,3 Hz	7,45; dt <i>J</i> 7,8 e 8,0 Hz
H-7	7,68; ddd <i>J</i> 8,7; 7,1 e 1,6 Hz	—	—	—	—	—	—	—	—	7,69; dt <i>J</i> 7,8 e 1,6 Hz
H-8	7,47; d <i>J</i> 8,7 Hz	6,85; d <i>J</i> 2,4 Hz	6,40; d <i>J</i> 2,3 Hz	6,84; d <i>J</i> 2,4 Hz	6,38; d <i>J</i> 2,3 Hz	6,84; d <i>J</i> 2,4 Hz	6,36; d <i>J</i> 2,2 Hz	6,89; d <i>J</i> 2,4 Hz	6,40; d <i>J</i> 2,3 Hz	7,49; d <i>J</i> 7,8 Hz
H-2',6'	7,53; d <i>J</i> 7,4 Hz	7,52; d <i>J</i> 7,4 Hz	7,52; d <i>J</i> 8,6 Hz	7,43; d <i>J</i> 8,5 Hz	7,41; d <i>J</i> 8,6 Hz	7,45; d <i>J</i> 8,7 Hz	7,41; d <i>J</i> 8,7 Hz	7,66; d <i>J</i> 8,8 Hz	7,59; d <i>J</i> 8,8 Hz	7,60; m
H-3',5'	7,36; t <i>J</i> 7,4 Hz	7,36; t <i>J</i> 7,4 Hz	7,33-7,38 m	7,31; d <i>J</i> 8,5 Hz	7,30; d <i>J</i> 8,6 Hz	6,88; d <i>J</i> 8,7 Hz	6,86; d <i>J</i> 8,7 Hz	8,24; d <i>J</i> 8,8 Hz	8,19; d <i>J</i> 8,8 Hz	7,60; m
H-4'	7,24-7,29 m	7,26-7,29 m	7,24-7,28 m	—	—	—	—	—	—	—

Tabela 10 – Desvios químicos (ppm, em relação a TMS) de RMN de ¹H de (E)-3-estirilcromonas (24a,c,d,g,h,k,l,o,p,q).

A interpretação do espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 6**) foi facilitada pela análise do espectro bidimensional de HSQC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) (**Figura 7**) que nos permitiu identificar os sinais referentes aos carbonos protonados. Foram então observados os sinais de C-2 a $\delta = 154,0$ ppm, de C-5, C-6, C-7 e C-8 a $\delta = 126,3$; $125,5$; $133,8$ e $118,1$ ppm, respectivamente (**Tabela 12**). Foram ainda identificados os carbonos C- α e C- β , a $\delta = 121,7$ e $130,4$ ppm, respectivamente, e os sinais dos carbonos C-2',6' e C-3',5' a $\delta = 126,7$ e $125,6$ ppm, respectivamente.

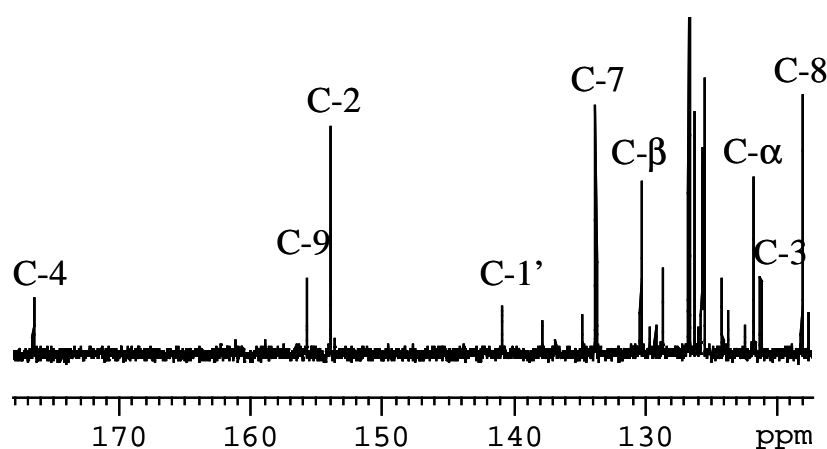


Figura 6 – Espectro de RMN de ^{13}C da (*E*)-4'-trifluorometil-3-estirilcromona (**24q**).

Recorrendo à análise das conectividades encontradas no espectro bidimensional de HMBC, foi possível atribuir os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos quaternários, C-3, C-4, C-9, C-10, C-1' e C-4'. Assim, através das conectividades do próton H-2 ($\text{H-2} \rightarrow \text{C-3, C-4, C-9 e C-}\alpha$) (**Figuras 8 e 9**) foram identificados os sinais correspondentes à ressonância dos átomos de carbono quaternários C-3, C-4, C-9 e C- α a $\delta = 121,2$; $176,6$; $155,7$ e $121,7$ ppm, respectivamente, e confirmada a ressonância do próton H- α a $\delta = 7,02$ ppm (**Figuras 5, 8 e 9**). Através das conectividades do próton H- β ($\text{H-}\beta \rightarrow \text{C-3, C-2',6' e C-}\alpha$) (**Figuras 8 e 9**) foram identificados os sinais correspondentes aos átomos de carbono C-3, C-2',6' e C- α a $\delta = 121,2$; $126,7$ e $121,7$ ppm, respectivamente. Obviamente o sinal correspondente a prótons aromáticos a $\delta = 125,6$ ppm foi atribuído aos átomos de carbono C-3',5' (**Figuras 7 e 9**). Note-se que no espectro da 3-estirilcromona (**24q**) o sinal correspondente à ressonância dos carbonos C-3',5' surge

como um quarteto devido ao acoplamento com os átomos de flúor do grupo trifluorometil. As conectividades do próton H- α (H- α \rightarrow C-2, C-4 e C-1') (**Figura 8**) permitiram-nos identificar o sinal correspondente à ressonância do carbono C-1' a $\delta = 140,9$ ppm. A ressonância do carbono C-4' foi atribuída ao sinal a $\delta = 129,4$ ppm, tendo em conta a conectividade (C-2',6' \rightarrow C-4') verificada no espectro de HMBC (**Figuras 8 e 9**). Nas estruturas representadas na figura 10 estão indicadas algumas das conectividades observadas nos espectros de HMBC das (*E*)-3-estirilcromonas *orto*- e *para*-substituídas sintetizadas neste trabalho.

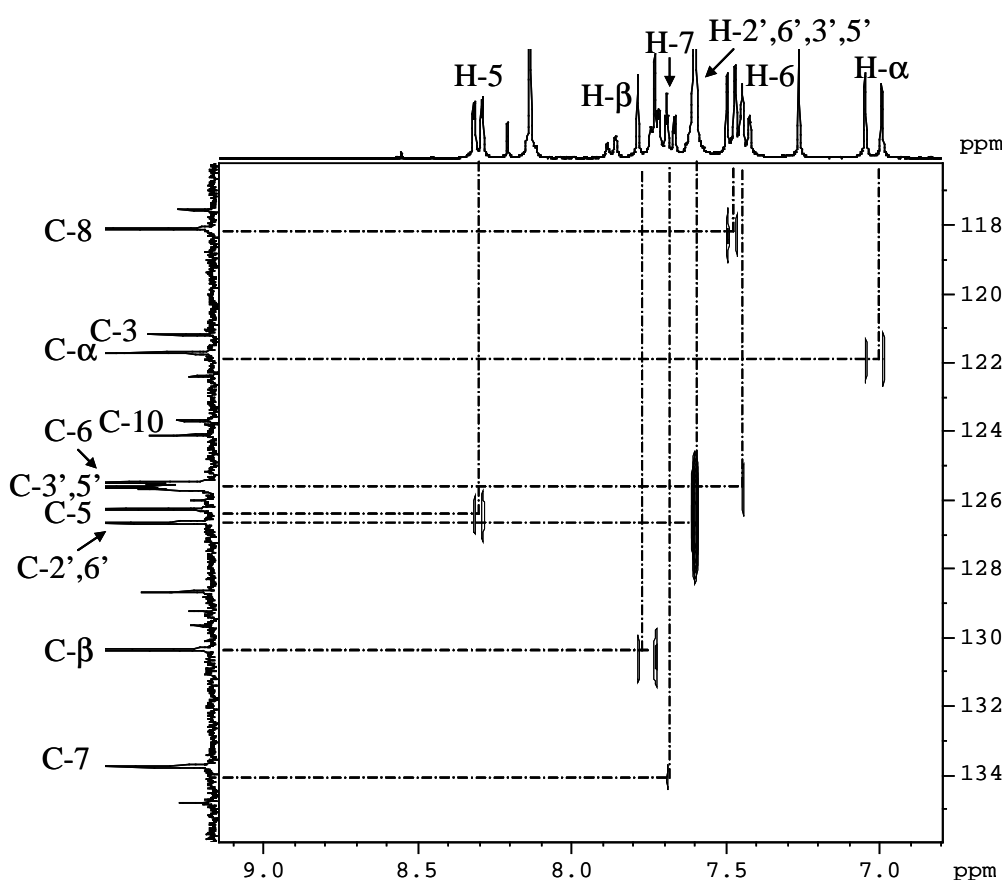


Figura 7 – Correlações observadas no espectro de HSQC da (*E*)-4'-trifluorometil-3-estirilcromona (**24q**).

Após estes assinalamentos e retomando a análise do espectro de HSQC foi possível identificar os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons H-2',6' e H-3',5'. Por último, o sinal correspondente à ressonância do átomo de carbono C-10 foi atribuído ao único sinal por identificar a $\delta = 124,1$ ppm.

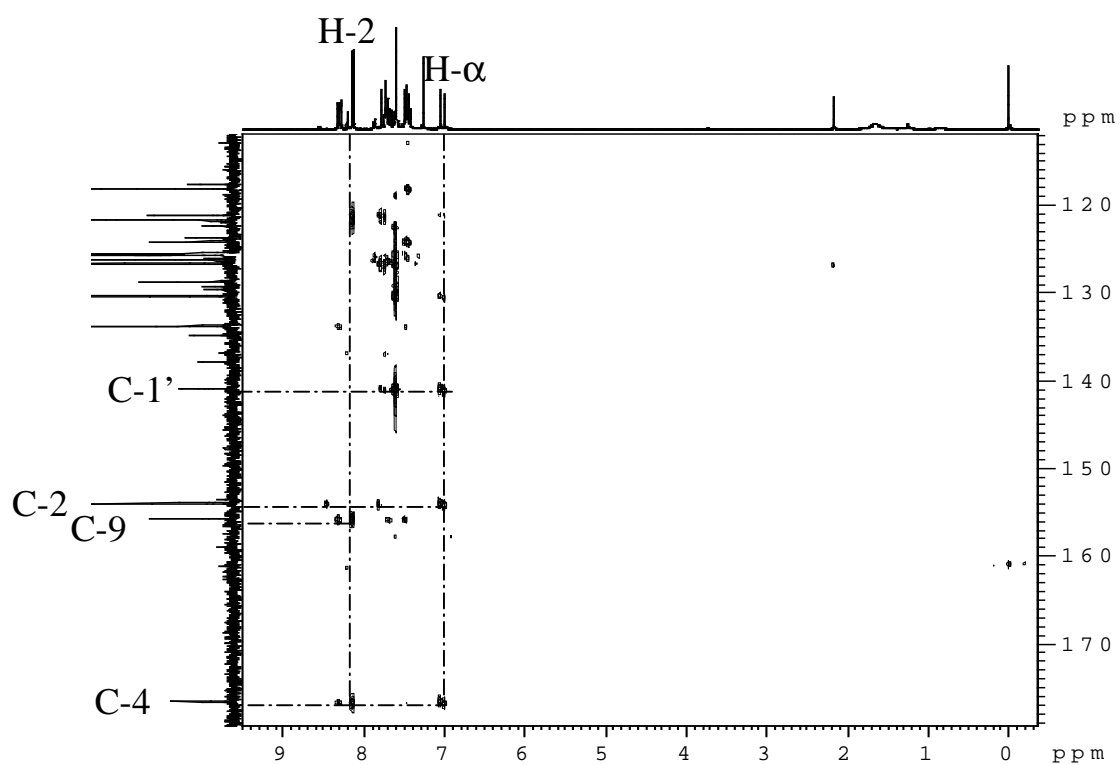


Figura 8 – Ampliação do espectro de HMBC da (*E*)-4'-trifluorometil-3-estirilcromona (24q).

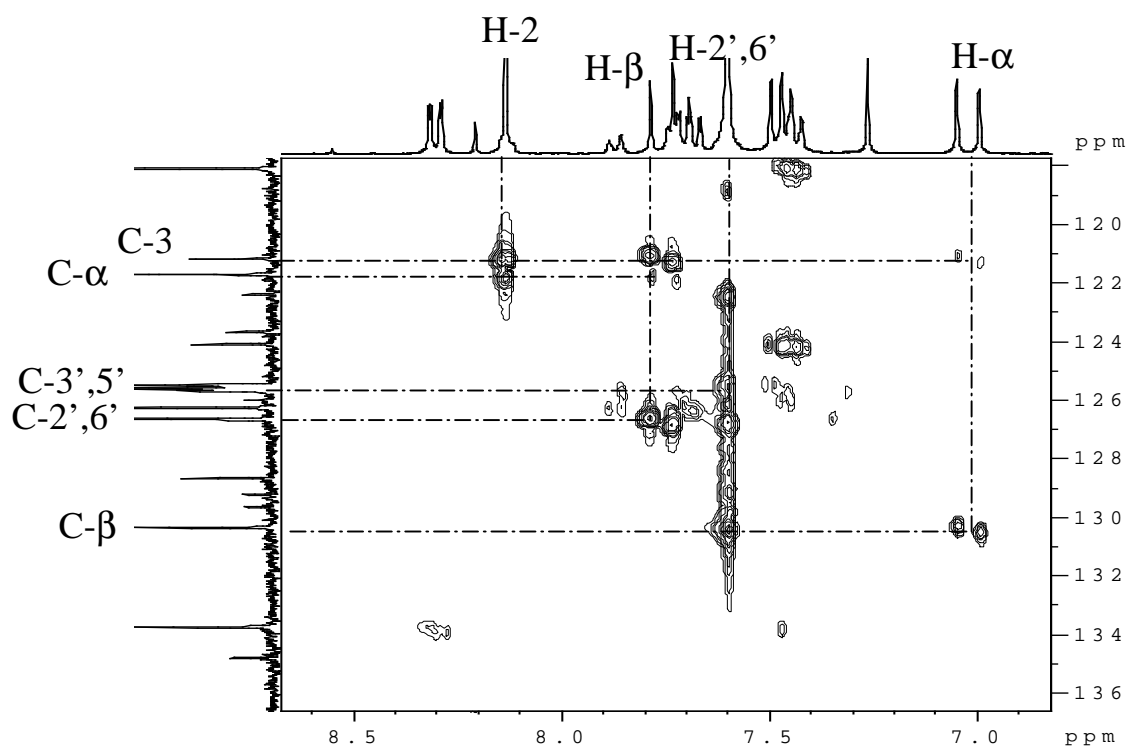


Figura 9 – Ampliação do espectro de HMBC da (*E*)-4'-trifluorometil-3-estirilcromona (24q).

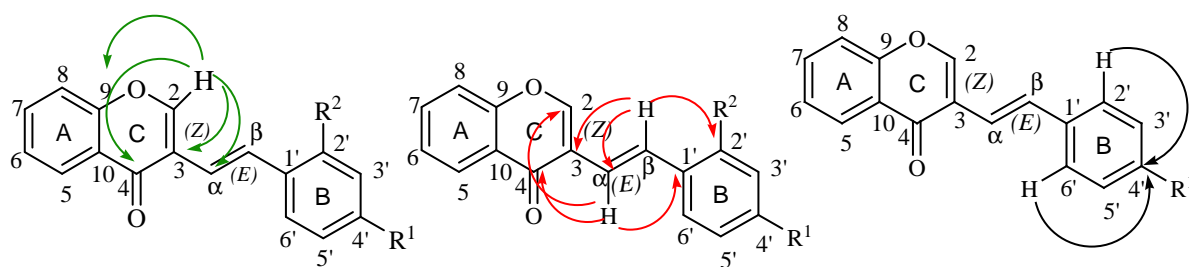


Figura 10 – Algumas das principais conectividades observadas nos espectros de HMBC de (*E*)-3-estirilcromonas *orto*- e *para*-substituídas (**44a-c**) e (**24a-q**).

A presença de um substituinte na posição *para* é caracterizada pela ausência do sinal relativo à ressonância de H-4' e pelo desvio do sinal característico da ressonância deste carbono, para maiores valores de frequência. Este desvio é mais acentuado quando o substituinte é o grupo etoxilo ou o grupo nitro (**Tabelas 11 e 12**). A presença de um grupo etoxilo na posição *para* do anel B exerce um efeito protector sobre os prótons H-3',5'. Este efeito é contrário ao exercido pelo grupo nitro que desprotege os prótons nas posições *orto* ou seja H-3',5'. Também no espectro de RMN de ^{13}C a ressonância dos carbonos C-3',5' surge a valores de frequência muito mais baixos que os normalmente observados para estes carbonos, quando o substituinte na posição *para* é o grupo etoxilo. A presença deste grupo substituinte é caracterizada pela aparecimento na zona alifática do espectro de RMN de ^1H de dois sinais, um triplete a $\delta = 1,39\text{-}1,43$ ppm correspondente a três prótons (OCH_2CH_3) e um quarteto correspondente a dois prótons (OCH_2CH_3) a $\delta = 4,00\text{-}4,06$ ppm.

As principais diferenças entre os espectros de RMN das 3-estirilcromonas substituídas apenas na posição *para* (**23a,e,i,m**) e (**24a,e,i,m,q**) e as 3-estirilcromonas substituídas na posição *para* e no anel A (**23b-d, f-h, j-l, n-p**) e (**24 b-d, f-h, j-l, n-p**) são:

- a ausência do duplete característico da ressonância do próton H-5 no caso das 3-estirilcromonas (**23b,f,j,n**) e (**24b,f,j,n**) e o aparecimento na zona alifática do sinal correspondente à ressonância dos prótons e do carbono do grupo metoxilo (5-OCH_3);
- a ausência do duplo duplete de dupletos característico da ressonância do próton H-7 no caso das 3-estirilcromonas (**23c,g,k,o**) e (**24c,g,k,o**) e o aparecimento na

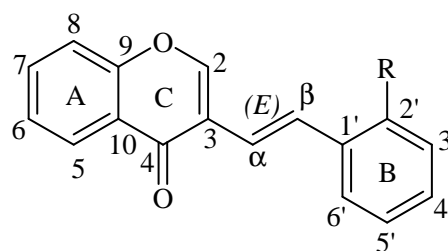
zona alifática do sinal correspondente à ressonância dos prótons e do carbono do grupo metoxilo (7-OCH₃).

➤ a ausência dos sinais característicos das ressonâncias dos prótons H-5 e H-7 no caso das 3-estirilcromonas (**23d,h,l,p**) e (**24d,h,l,p**) e o aparecimento na zona alifática de dois sinais correspondentes à ressonância dos prótons e dos carbonos dos dois grupos metoxilo (5-OCH₃ e 7-OCH₃).

A análise das tabelas 9 e 10 permite constatar que os prótons em posição *orto* relativamente aos grupos metoxilo encontram-se mais protegidos do que nas 3-estirilcromonas não substituídas no anel A. O mesmo se pode dizer em relação aos carbonos em posição *orto* relativamente aos grupos metoxilo (**Tabelas 11 e 12**).

3.1.2.2. Caracterização de 3-estirilcromonas *orto*-substituídas no anel B

As principais diferenças entre os espectros das (*E*)-3-estirilcromonas substituídas na posição *para* (**24a,e,i,m,q**) e os das (*E*)-3-estirilcromonas substituídas em *orto* (**44a,b,c**) são a ausência do sinal característico da ressonância do próton H-2' e a alteração da multiplicidade dos restantes sinais do anel B. As ressonâncias dos prótons deste anel surgem agora na forma de:



- 44 a)** R=Cl
b) R=NO₂
c) R=CF₃

- duplo duplete ou duplete (**24c**), no caso dos prótons H-3' e H-6', sendo H-3' o que se encontra mais desprotegido;
- como um duplo duplete de dupletos, duplo tripleto ou tripleto, no caso dos prótons H-4' e H-5', sendo o último o mais desprotegido nos compostos (**44b,c**).

Estabelecendo agora a comparação entre o espectro de RMN de ¹H da (*E*)-3-estirilcromona não substituída (**24a**) e os espectros de RMN de ¹H das (*E*)-3-estirilcromonas (**44a,b,c**), dos quais o espectro da 3-estirilcromona (**44c**) (**Figura 11**) constitui um exemplo, verifica-se que a presença do substituinte na posição *orto* provoca um desvio das ressonâncias dos prótons H-α e H-β para maiores valores de frequência, sendo este efeito muito mais acentuado no próton H-β. Os sinais de H-α e H-β surgem

Composto Sinal	23a	23c	23d	23g	23h	23k	23l	23o	23p
4'- OCH ₂ CH ₃	—	—	—	—	—	14,7	14,8	—	—
4'- OCH ₂ CH ₃	—	—	—	—	—	63,3	63,3	—	—
5-OCH ₃	—	—	56,2	—	56,3	—	56,3	—	56,4
7-OCH ₃	—	55,8	55,6	55,7	55,7	55,7	55,7	55,9	55,8
C-8	118,1	100,1	92,4	100,1	92,6	100,1	92,6	100,3	92,6
C-α	120,2	120,3	120,7	121,1	121,7	118,6	119,4	124,1	124,8
C-3	121,1	120,9	121,9	120,7	121,9	121,2	122,4	120,5	121,7
C-10	124,0	117,9	109,3	117,8	109,4	117,9	109,5	117,8	109,3
C-6	125,2	114,6	96,0	114,7	96,2	114,5	96,1	115,0	96,4
C-5	126,0	120,3	161,0	127,3	161,1	127,3	161,2	127,4	161,2
C-4'	127,3	120,9	127,0	132,9	132,8	158,0	158,0	146,6	146,6
C-2',6'	128,5 e 128,6	127,2 e 127,4	128,4	129,9	130,0	129,8	129,9	123,9	129,5
C-3',5'	128,5 e 128,6	127,2 e 127,4	128,5	128,7	128,7	114,4	114,4	129,4	124,1
C-β	132,6	132,4	131,8	131,2	130,8	132,1	129,1	130,6	130,0
C-7	133,6	163,9	163,7	164,0	164,0	163,9	163,8	164,3	164,2
C-1'	136,6	136,7	136,7	135,0	135,3	128,8	131,6	143,6	143,8
C-2	154,1	153,5	151,4	153,4	151,4	153,4	151,5	153,6	151,5
C-9	156,1	157,8	159,6	157,8	159,7	157,8	159,7	157,9	159,8
C-4	177,2	176,5	175,9	176,3	175,9	176,5	176,1	176,0	175,7

Tabela 11 – Desvios químicos (ppm, em relação a TMS) de RMN de ¹³C de (Z)-3-estirilcromonas (23a,c,d,g,h,k,l,o,p).

Composto Sinal	24a	24c	24d	24g	24h	24k	24l	24o	24p	24q
4'- OCH ₂ CH ₃	—	—	—	—	—	14,8	14,8	—	—	—
4'- OCH ₂ CH ₃	—	—	—	—	—	63,4	63,4	—	—	—
5-OCH ₃	—	—	56,3	—	56,3	—	56,3	—	56,4	—
7-OCH ₃	—	55,8	55,7	55,8	55,7	55,8	55,7	55,9	55,8	—
CF ₃	—	—	—	—	—	—	—	—	—	124,2*
C-8	118,0	100,1	92,5	100,1	92,6	100,0	92,5	100,2	96,5	118,1
C-α	119,0	119,1	119,2	119,8	121,7	116,7	116,8	124,0	124,1	121,7
C-3	121,8	121,7	122,6	121,3	121,9	121,9	122,8	120,7	121,6	121,2
C-10	124,1	118,0	109,3	117,9	109,4	117,6	109,4	118,0	109,4	124,1
C-6	125,2	114,7	96,2	114,7	96,2	114,6	96,1	115,0	92,6	125,5
C-5	126,2	127,6	161,4	127,6	161,1	127,8	161,3	127,6	161,4	126,3
C-2',6'	126,6	126,6	126,5	127,7	130,0	127,8	127,7	124,0	126,8	126,7
C-4'	127,8	127,8	127,6	133,3	132,8	157,2	158,6	146,8	146,7	129,4*
C-3',5'	128,6	128,7	128,6	128,8	128,7	114,6	114,5	126,9	124,07	125,6*
C-β	131,7	131,4	131,0	130,2	130,8	131,0	130,5	129,4	129,1	130,4
C-7	133,5	163,9	163,8	164,0	164,0	163,9	163,7	164,2	164,1	133,8
C-1'	137,3	137,4	137,6	135,9	135,3	130,0	130,2	144,1	144,4	140,9
C-2	153,0	152,5	150,6	152,9	151,4	152,0	150,0	154,2	152,5	154,0
C-9	155,8	157,6	159,4	157,5	159,7	158,8	159,4	157,5	159,3	155,7
C-4	176,6	176,1	175,6	176,0	175,9	176,1	175,6	175,8	175,4	176,6

Tabela 12 – Desvios químicos (ppm, em relação a TMS) de RMN de ¹³C de (*E*)-3-estirilcromonas (24a,c,d,g,h,k,l,o,p,q).

* Estes sinais são quartetos; para ver as constantes de acoplamento consultar a caracterização estrutural descrita no ponto 5 deste capítulo - procedimento experimental.

como dupletos e no caso de H- α também pode ser observado um duplo duplete quando se verifica o acoplamento com H-2. Na estirilcromona (**44c**) o sinal de H- β é um duplo quarteto devido ao acoplamento a longa distância com os átomos de flúor do grupo trifluorometilo (**Tabela 13**). A constante de acoplamento $^3J_{H\alpha-H\beta} \approx 16$ Hz indica que a ligação dupla apresenta uma configuração *trans*. O substituinte na posição *orto* provoca também desvios significativos para maiores valores de frequência na ressonância do próton H-3' ($\Delta\delta = +0,34$ a $+0,62$ ppm). A ressonância do próton H-5' sofre desvios para menores valores de frequência ($\Delta\delta = -0,15$ ppm) quando o substituinte é o cloro. Se o substituinte for o grupo nitro ou o trifluorometilo a ressonância deste próton sofre desvios para frequências mais elevadas sendo esses desvios de $\Delta\delta = +0,27$ ppm e $\Delta\delta = +0,19$ ppm, respectivamente. No composto (**44a**) que tem o cloro como substituinte, a ressonância do próton H-6' sofre um desvio de $\Delta\delta = -0,14$ ppm para frequências mais baixas e nos compostos (**44b**; **R=NO₂**, **44c**; **R=CF₃**) a ressonância deste próton sofre desvios para maiores frequências de $\Delta\delta = +0,26$ ppm e $\Delta\delta = +0,14$ ppm.

Da comparação dos espectros de RMN de ^{13}C da (*E*)-3-estirilcromona (**24a**) e das (*E*)-3-estirilcromonas (**44a,b,c**) verifica-se que a presença do substituinte na posição *orto* não provoca alterações muito significativas nas ressonâncias dos carbonos, com exceção:

- da ressonância de C- β que sofre desvios para frequências mais baixas ($\Delta\delta = -4,4$ a $-5,8$ ppm);
- da ressonância de C- α que sofre desvios para maiores frequências ($\Delta\delta = +2,5$ a $+5,0$ ppm);
- da ressonância de C-2' que sofre desvios variáveis consoante o substituinte que se encontra ligado a este carbono (**Tabela 14**). Esse desvio é mais significativo quando o substituinte é o grupo nitro ($\Delta\delta = +26,8$ ppm).

A figura 12 apresenta como exemplo o espectro de RMN de ^{13}C da (*E*)-2'-trifluorometil-3-estirilcromona (**44c**).

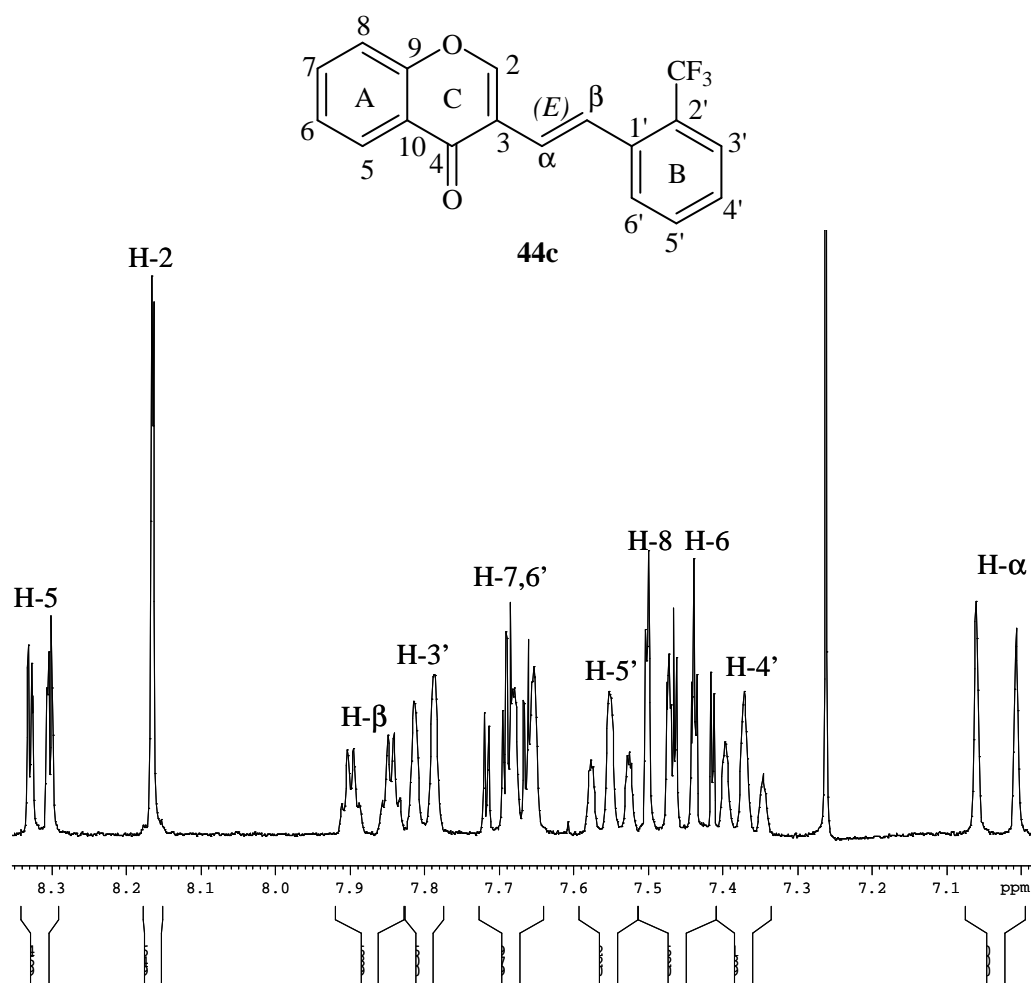


Figura 11 – Espectro de RMN de ^1H da (*E*)-2'-trifluorometil-3-estirilcromona (**44c**).

A interpretação do espectro de RMN de ^{13}C de (**44c**) (**Figura 12**) foi facilitada pela análise do espectro bidimensional de HSQC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) (**Figura 13**) que nos permitiu identificar os sinais referentes aos carbonos protonados. Através da comparação com os espectros das 3-estirilcromonas (**24a,e,i,m,q**) e com base nas conectividades encontradas nos espectros de HMBC [(H- β \rightarrow C-3, C-2' e C- α), (H- α \rightarrow C-2, C-3, C-1' e C-4), (H-5 \rightarrow C-4 e C-9) e (H-2 \rightarrow C-3, C-4 e C-9) (**Figura 14**)] foram facilmente identificados todos os carbonos quaternários.

Composto Sinal	24a; R=H	44a; R=Cl	44b; R=NO ₂	44c; R=CF ₃
H- α	7,00; d <i>J</i> 16,3 Hz	7,03; dd <i>J</i> 16,4 e 0,5 Hz	7,08; dd <i>J</i> 16,3 e 0,7 Hz	7,03; d <i>J</i> 16,1 Hz
H- β	7,64; d <i>J</i> 16,3 Hz	7,92; d <i>J</i> 16,4 Hz	7,91; d <i>J</i> 16,3 Hz	7,87; dq <i>J</i> 16,1 e 2,4 Hz
H-5	8,31; dd <i>J</i> 8,0 e 1,6 Hz	8,32; dd <i>J</i> 7,8 e 1,7 Hz	8,31; dd <i>J</i> 7,8 e 1,7 Hz	8,30; dd <i>J</i> 7,8 e 1,6 Hz
H-6	7,43; ddd <i>J</i> 8,0; 7,1 e 0,8 Hz	7,44; ddd <i>J</i> 7,6; 7,8 e 0,9 Hz	7,45; ddd <i>J</i> 7,7; 7,8 e 1,0 Hz	7,44; ddd <i>J</i> 7,7; 7,8 e 1,0 Hz
H-7	7,68; ddd <i>J</i> 8,7; 7,1 e 1,6 Hz	7,69; ddd <i>J</i> 7,6; 8,2 e 1,7 Hz	7,70; ddd <i>J</i> 7,7; 7,9 e 1,7 Hz	7,69; ddd <i>J</i> 8,1; 7,7 e 1,6 Hz
H-8	7,47; dd <i>J</i> 8,7 Hz	7,49; dd <i>J</i> 8,2 e 0,9 Hz	7,50; dd <i>J</i> 7,9 e 1,0 Hz	7,49; dd <i>J</i> 8,1 e 1,0 Hz
H-2'	7,53; d <i>J</i> 7,4 Hz	—	—	—
H-3'	7,36; t <i>J</i> 7,4 Hz	7,70; dd <i>J</i> 7,5 e 1,8 Hz	7,98; dd <i>J</i> 7,9 e 1,4 Hz	7,80; dd <i>J</i> 7,8 e 1,3 Hz
H-4'	7,24-7,29 m	7,28; dt <i>J</i> 7,5 e 1,5 Hz	7,43; ddd <i>J</i> 7,9; 7,7 e 1,4 Hz	7,37; dt <i>J</i> 7,4 e 7,8 Hz
H-5'	7,36; t <i>J</i> 7,4 Hz	7,21; ddd <i>J</i> 7,5; 7,7 e 1,8 Hz	7,63; ddd <i>J</i> 7,7; 7,5 e 1,4 Hz	7,55; ddd <i>J</i> 7,4; 7,6 e 1,3 Hz
H-6'	7,53; d <i>J</i> 7,4 Hz	7,39; dd <i>J</i> 7,7 e 1,5 Hz	7,79; dd <i>J</i> 7,5 e 1,4 Hz	7,67; d <i>J</i> 7,6 Hz
H-2	8,12; s	8,19; d <i>J</i> 0,5 Hz	8,22; d <i>J</i> 0,7 Hz	8,17; d <i>J</i> 0,6 Hz

Tabela 13 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹H das (*E*)-3-estirilcromonas (**24a** e **44a-c**).

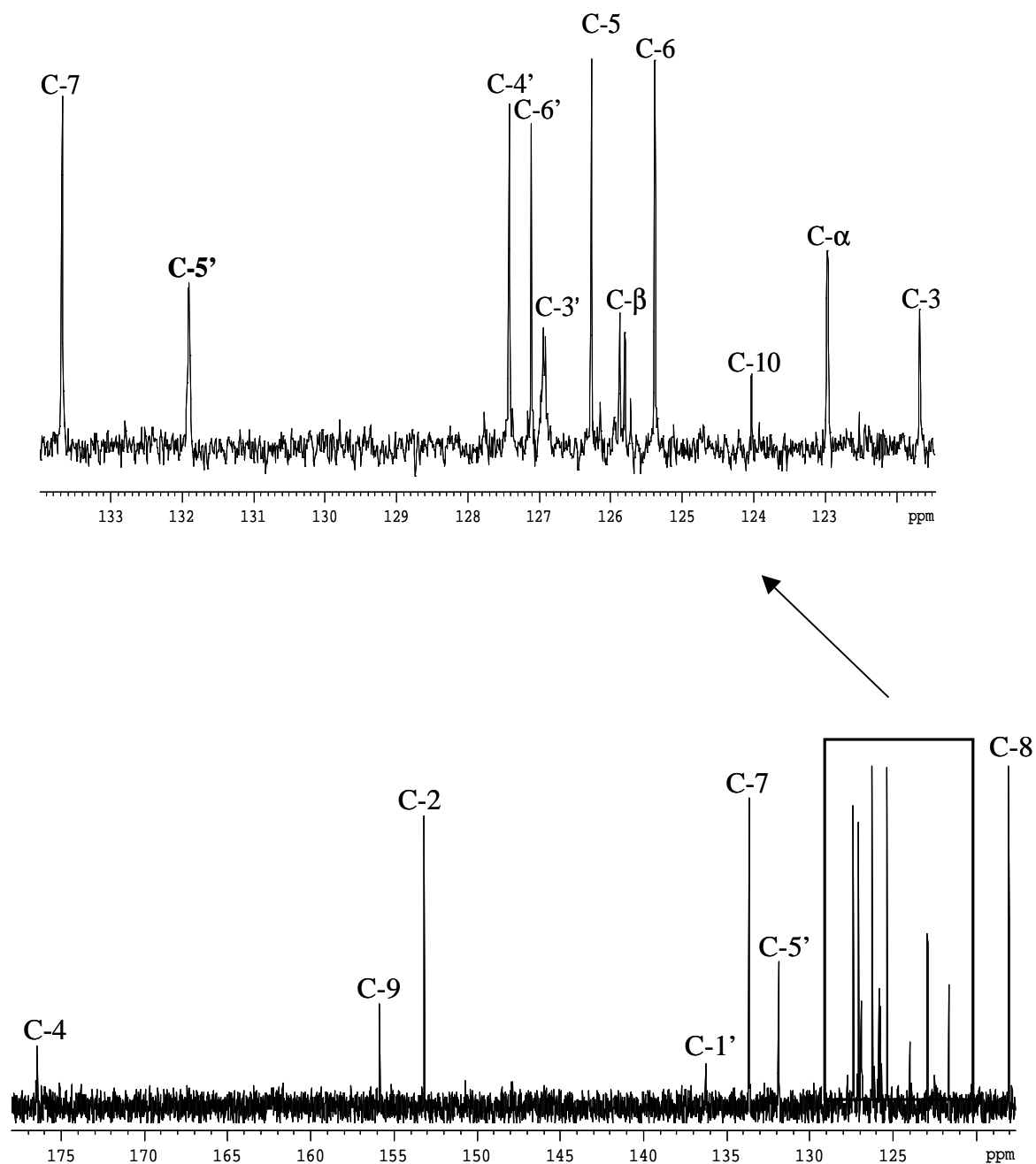


Figura 12 – Espectro de RMN de ^{13}C e ampliação da (*E*)-2'-trifluorometil-3-estirilcromona (**44c**).

Composto Sinal	24a; R=H	44a; R=Cl	44b; R=NO ₂	44c; R=CF ₃
<u>CF</u> ₃	—	—	—	122,5; q <i>J</i> 273,9 Hz
C-8	118,0	118,1	118,2	118,1
C- α	119,0	121,5	124,0	123,0
C-3	121,8	121,8	121,5	122,5
C-10	124,1	124,1	124,0	124,1
C-6	125,2	125,4	125,5	125,4
C-5	126,2	126,3	126,3	126,3
C-6'	126,6	129,8	128,6	127,1
C-2'	126,6	133,5	153,4	127,6; q <i>J</i> 29,8 Hz
C-4'	127,8	126,9	128,3	127,5
C-3'	128,6	126,6	124,8	127,0; q <i>J</i> 2,2 Hz
C-5'	128,6	128,9	133,2	131,9
C- β	131,7	127,3	126,0	125,9; q <i>J</i> 5,7 Hz
C-7	133,5	133,6	133,8	133,7
C-1'	137,3	135,4	133,0	136,3; q <i>J</i> 1,7 Hz
C-2	153,0	153,2	147,9	153,3
C-9	155,8	155,9	156,0	155,9
C-4	176,6	176,5	176,3	176,5

Tabela 14 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹³C das (*E*)-3-estirilcromonas (**24a** e **44a-c**).

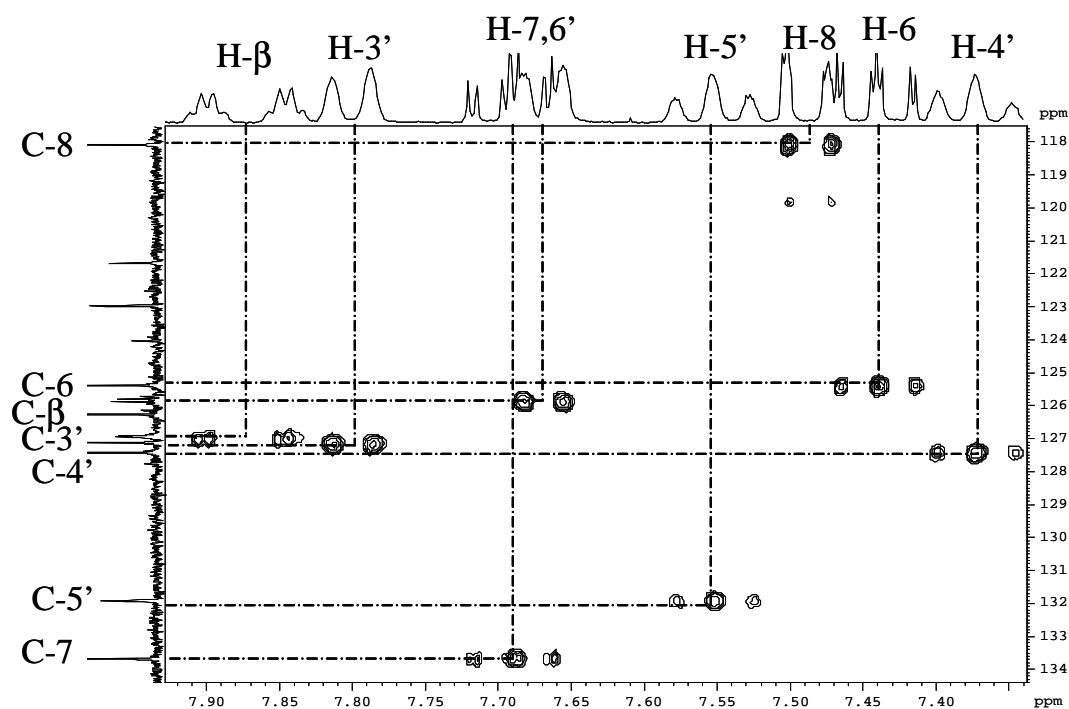


Figura 13 – Ampliação do espectro de HSQC da (*E*)-2'-trifluorometil-3-estirilcromona (**44c**).

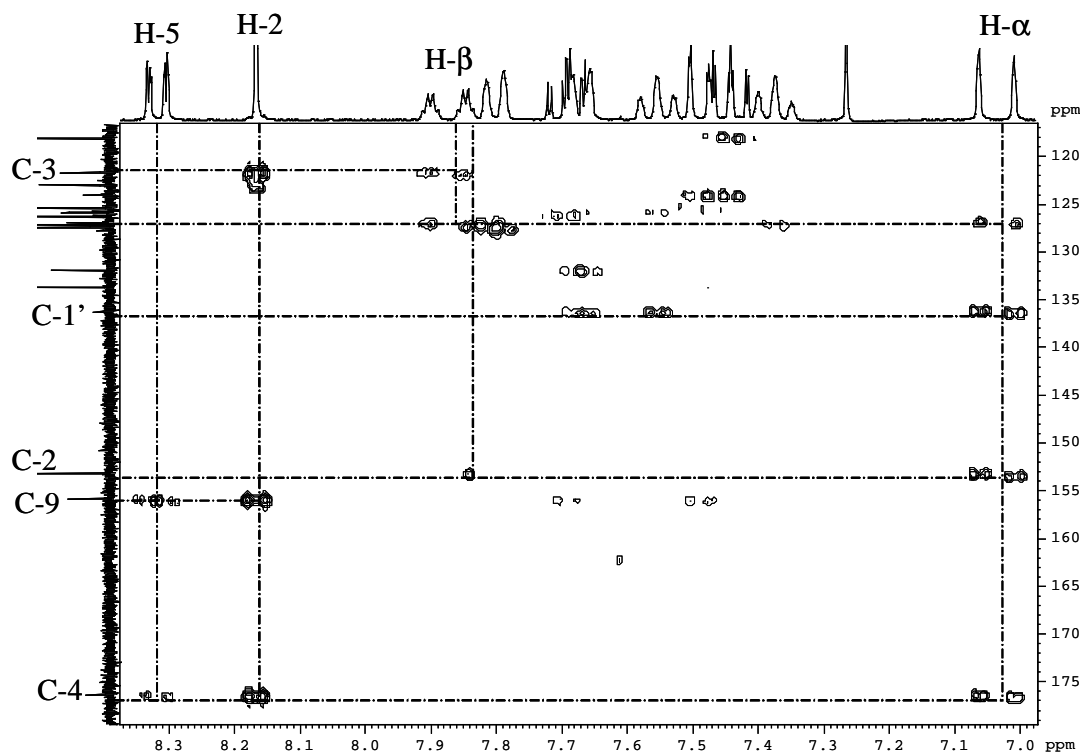
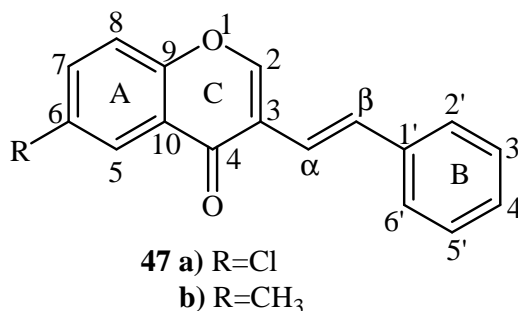


Figura 14 – Espectro de HMBC da (*E*)-2'-trifluorometil-3-estirilcromona (**44c**).

3.1.2.3. Caracterização de 6-cloro- e 6-metil-3-estirilcromonas obtidas por condensação de 3-formilcromonas com o ácido fenilmalônico

Nos espectros de RMN de ^1H das (*E*)-3-estirilcromonas (**47a,b**) verifica-se que a principal característica é a ausência do sinal correspondente à ressonância do próton H-6 (**Tabela 15**). Na (*E*)-3-estirilcromona (**47b**) a presença do grupo metilo na posição 6 é



confirmada pela presença de um singuleto a $\delta = 2,47$ ppm correspondente à ressonância dos prótons desse grupo metilo. De acordo com o padrão de substituição das 3-estirilcromonas (**47a,b**), o sinal de H-7 surge como duplo duplete e o sinal de H-8 é um duplete. O próton H-5 surge no espectro como um duplete mas com uma constante de acoplamento muito pequena ($J = 2,2\text{-}2,6$ Hz), uma vez que este próton acopla a longa distância com H-7. A presença do substituinte na posição 6, independentemente de ser o cloro ou o metilo, provoca um desvio da ressonância dos prótons H-5 e H-7 para menores valores de frequência comparativamente aos da 3-estirilcromona (**24a**), o que significa que estes substituintes exercem um efeito protector na posição *orto* sendo esse efeito mais acentuado no caso do metilo ($\Delta\delta = -0,20$ a $-0,24$ ppm). O próton H-8 também se encontra mais protegido nas 3-estirilcromonas (**47a,b**).

Os espectros de RMN de ^{13}C das (*E*)-3-estirilcromonas (**47a,b**) são semelhantes ao espectro de RMN de ^{13}C da (*E*)-3-estirilcromona (**24a**). Contudo, no espectro da 3-estirilcromona (**47b**) observa-se um sinal a $\delta = 21,0$ ppm correspondente à ressonância do carbono do grupo metilo. Além disso verifica-se ainda que no caso das 3-estirilcromonas (**47a,b**) o sinal correspondente à ressonância do carbono C-6 sofre desvios para frequências mais elevadas devido à presença do substituinte nessa posição. Este carbono encontra-se assim mais desprotegido sofrendo desvios de $\Delta\delta = +5$ ppm no caso do composto (**47a**) e de $\Delta\delta = +10$ ppm, no composto (**47b**) relativamente aos da 3-estirilcromona (**24a**) (**Tabela 16**).

Sinal \ Composto	24a [*] ; R=H	47a; R=Cl	47b [*] ; R=CH ₃
6-CH ₃	—	—	2,47; s
H-α	7,00; d <i>J</i> 16,3 Hz	6,96; dd <i>J</i> 16,2 e 0,6 Hz	7,00; dd <i>J</i> 16,2 e 0,6 Hz
H-4'	7,24-7,29; m	7,28; dd <i>J</i> 7,1 e 1,4 Hz	7,24-7,29; m
H-3',5'	7,36; t <i>J</i> 7,4 Hz	7,36; dt <i>J</i> 8,5 e 7,1 Hz	7,35; d <i>J</i> 7,3 Hz
H-8	7,47; dd <i>J</i> 8,7 Hz	7,44; d <i>J</i> 8,9 Hz	7,36; d <i>J</i> 8,6 Hz
H-7	7,68; ddd <i>J</i> 8,7; 7,1 e 1,6 Hz	7,61; dd <i>J</i> 8,9 e 2,6 Hz	7,48; dd <i>J</i> 8,6 e 2,2 Hz
H-2',6'	7,53; d <i>J</i> 7,4 Hz	7,53; dd <i>J</i> 8,5 e 1,4 Hz	7,53; d <i>J</i> 7,3 Hz
H-β	7,64; d <i>J</i> 16,3 Hz	7,61; d <i>J</i> 16,2 Hz	7,60; d <i>J</i> 16,2 Hz
H-5	8,31; dd <i>J</i> 8,0 e 1,6 Hz	8,26; d <i>J</i> 2,6 Hz	8,07; d <i>J</i> 2,2 Hz
H-6	7,43; ddd <i>J</i> 8,0; 7,1 e 0,8 Hz	—	—
H-2	8,12; s	8,12; d <i>J</i> 0,6 Hz	8,10; s

Tabela 15 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹H das (*E*)-3-estirilcromonas (**24a** e **47a,b**).

* Os dados de RMN de ¹H das 3-estirilcromonas (**24a**) e (**47b**) foram retirados da literatura.²⁷

Sinal \ Composto	24a [*] ; R=H	47a; R=Cl	47b [*] ; R=CH ₃
6-CH ₃	—	—	21,0
C-8	118,0	119,8	117,8
C-α	119,0	118,5	119,1
C-3	121,8	121,9	121,6
C-10	124,1	125,0	123,7
C-6	125,2	131,2	135,2
C-5	126,2	125,6	125,5
C-2',6'	126,6	126,6	126,6
C-4'	127,8	128,0	127,8
C-3',5'	128,6	128,7	128,6
C-β	131,7	132,1	131,3
C-7	133,5	133,8	134,8
C-1'	137,3	137,1	137,4
C-2	153,0	153,0	152,9
C-9	155,8	154,1	154,1
C-4	176,6	175,4	176,7

Tabela 16 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹³C das (*E*)-3-estirilcromonas (**24a** e **47a,b**).

* Os dados de RMN de ¹³C das 3-estirilcromonas (**24a**) e (**47b**) foram retirados da literatura.²⁷

3.2. Caracterização por espectrometria de massa

3.2.1. Caracterização de 3-formilcromonas

O espectro de massa da 3-formil-5,7-dimetoxicromona (**22d**) (**Figura 15**) foi obtido usando a técnica de ionização por impacto electrónico. A análise do espectro complementada com dados existentes na bibliografia^{31b,42} revela que o ião molecular é

pouco intenso e que a fragmentação da 3-formilcromona (**22d**) se inicia com a perda de CO a partir do ião molecular, formando-se um ião correspondente ao núcleo da cromona e cujo sinal constitui o pico base (**Esquema 25**). As fragmentações seguintes são análogas às das cromonas e envolvem:

- eliminação de CO;
- fragmentação do anel heterocíclico através de uma reacção de retro Diels-Alder (RDA) e posterior perda de CO;
- perda de C₂H₂O, seguida da perda de CO, com formação do ião benzino.

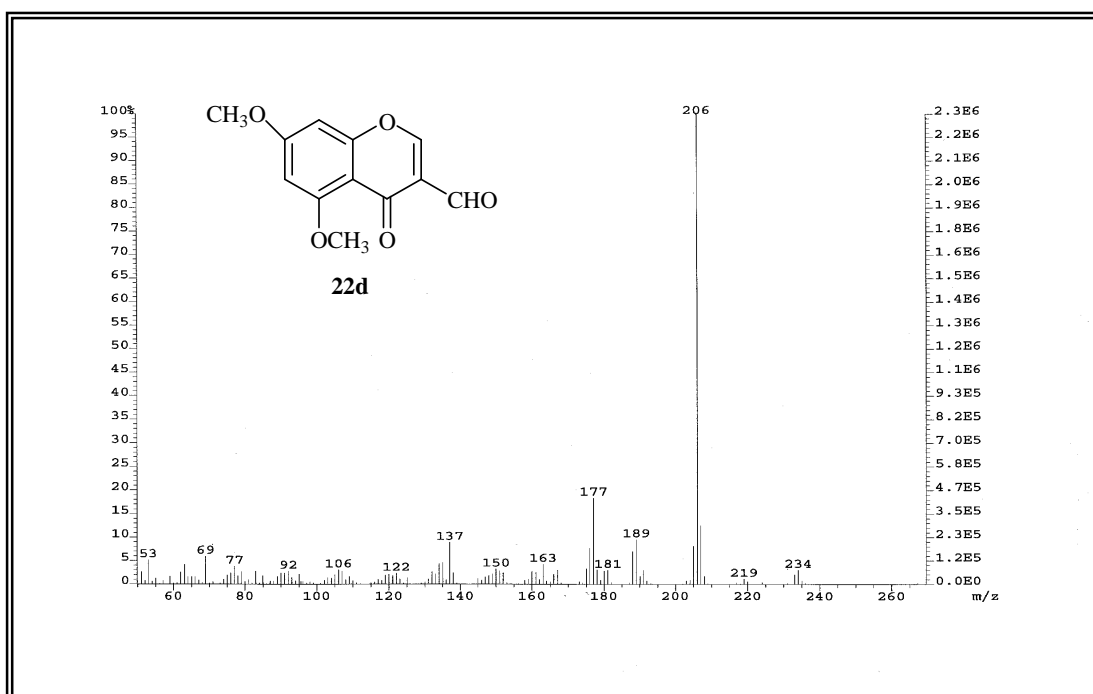
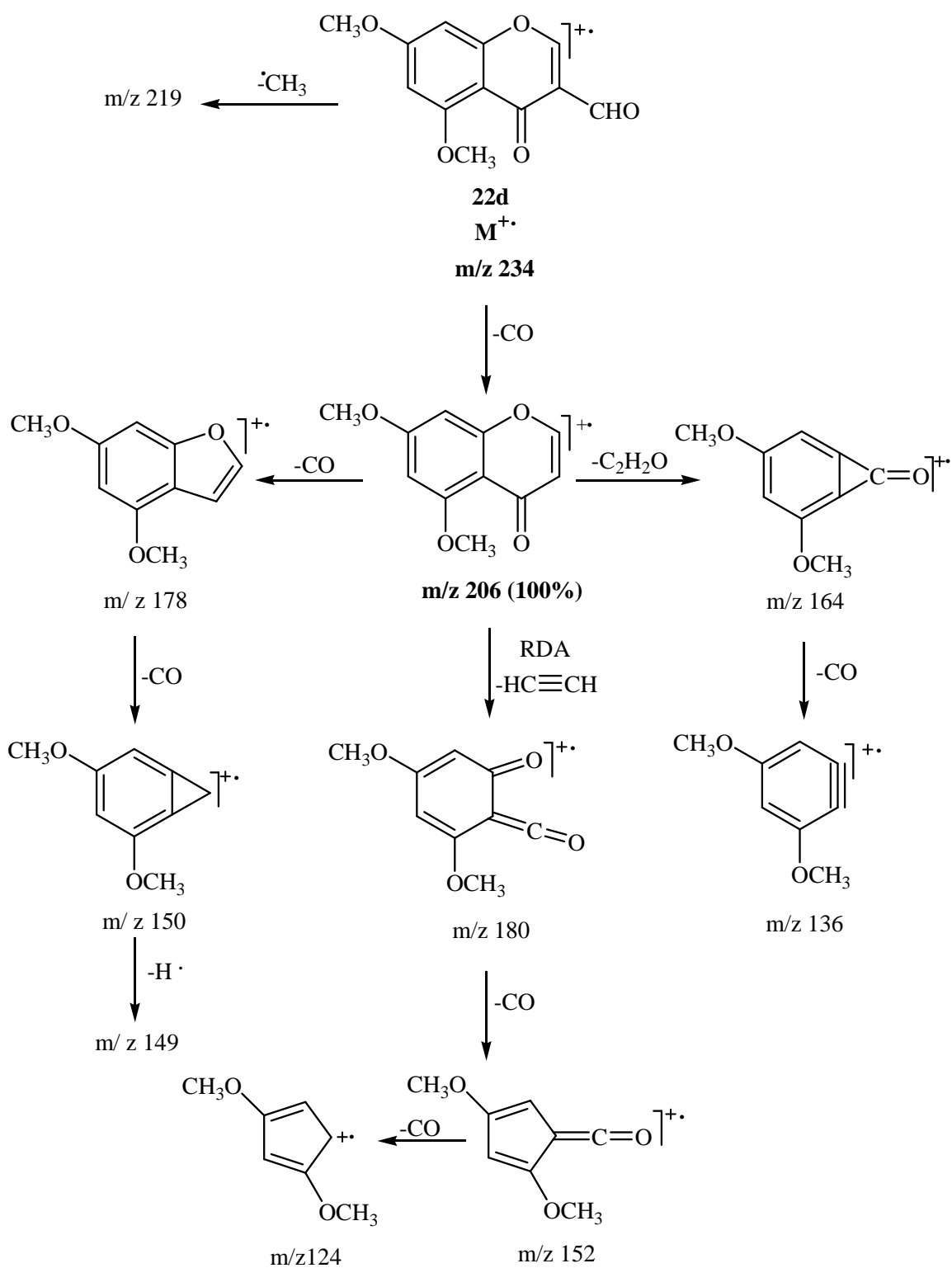


Figura 15 – Espectro de massa de impacto electrónico da 3-formil-5,7-dimetoxicromona (**22d**).

A presença de grupos metoxilo é confirmada pela ocorrência de uma perda de CH₃ embora o ião resultante seja pouco intenso. O facto do ião (M-CO)⁺ ser o mais intenso e de o ião molecular ter intensidade muito reduzida, deve-se à facilidade da eliminação de CO do grupo aldeído dando origem à cromona que é estável e sendo pouco substituída não tem ligações que se quebrem facilmente.



Esquema 25

3.2.2. Caracterização de 3-estirilcromonas

3.2.2.1. Caracterização de 3-estirilcromonas *para*-substituídas no anel B com e sem substituintes no anel A

Os espectros de massa de impacto electrónico das (*Z*)- e (*E*)-3-estirilcomonas (**23a-p**) e (**24a-q**) apresentam como pico base o ião correspondente ao ião molecular (M^+) (**Figura 16**), o qual apresentará uma grande estabilidade como o indica a sua elevada intensidade. Estes espectros de massa apresentam ainda outros picos que apesar de serem menos intensos são importantes do ponto de vista estrutural:

- em todos os compostos observam-se picos característicos da fragmentação de 3-estirilcromonas em geral, correspondentes aos iões fragmento: $(M+H)^+$, $(M-H)^+$, $(M-HCO)^+$ e ainda aos que resultam de uma fragmentação de tipo retro Diels-Alder (RDA) (**Esquema 26**);
- no caso das 3-estirilcromonas (**23e-h**) e (**24e-h**) observam-se os picos característicos do padrão isotópico do cloro, assim como a presença de um pico correspondente a um fragmento $(M-Cl)^+$, resultante da perda do radical ($\cdot Cl$);
- no caso das 3-estirilcromonas (**23i-l**) e (**24i-l**) observam-se os picos correspondentes aos iões fragmento $(M-C_2H_5)^+$ e/ ou $(M-OC_2H_5)^+$, resultantes de clivagens do grupo etoxilo;
- nas 3-estirilcromonas (**23m-p**) e (**24m-p**) observam-se picos correspondentes a fragmentações do grupo nitro, que originam diferentes picos consoante o tipo de fragmentação. Assim observam-se picos correspondentes a iões fragmento do tipo: $(M-NO)^+$, $(M-NO_2)^+$ e $(M-HNO_2)^+$;
- no espectro da 3-estirilcromona (**24q**) observa-se o pico correspondente ao ião fragmento $(M-CF_3)^+$.

No esquema 26 é proposta uma possível via de fragmentação das 3-estirilcromonas (**23a-p**) e (**24a-q**), e como exemplo é apresentado o espectro da estirilcromona (**24g**) (**Figura 16**). No caso destas 3-estirilcromonas que possuem grupos metoxilo no anel A pode observar-se o pico correspondente ao ião fragmento (A_1^+) (**Esquema 26**). O valor de m/z deste ião assim como do ião (A_2^+) depende naturalmente do padrão de substituição do anel A. A existência dos fragmentos $(M-H)^+$ e $(M-OH)^+$ é atribuída à ciclização das

3-estirilcromonas na fonte de ionização, com a formação de xantonas, as quais após a abertura do anel heterocíclico originam os iões B^+ . Este ião de massa molecular igual ao da 3-estirilcromona correspondente sofre fragmentações do tipo $(M-H)^+$, $(M-OH)^+$ e a clivagem α em relação ao grupo carbonilo.²⁷

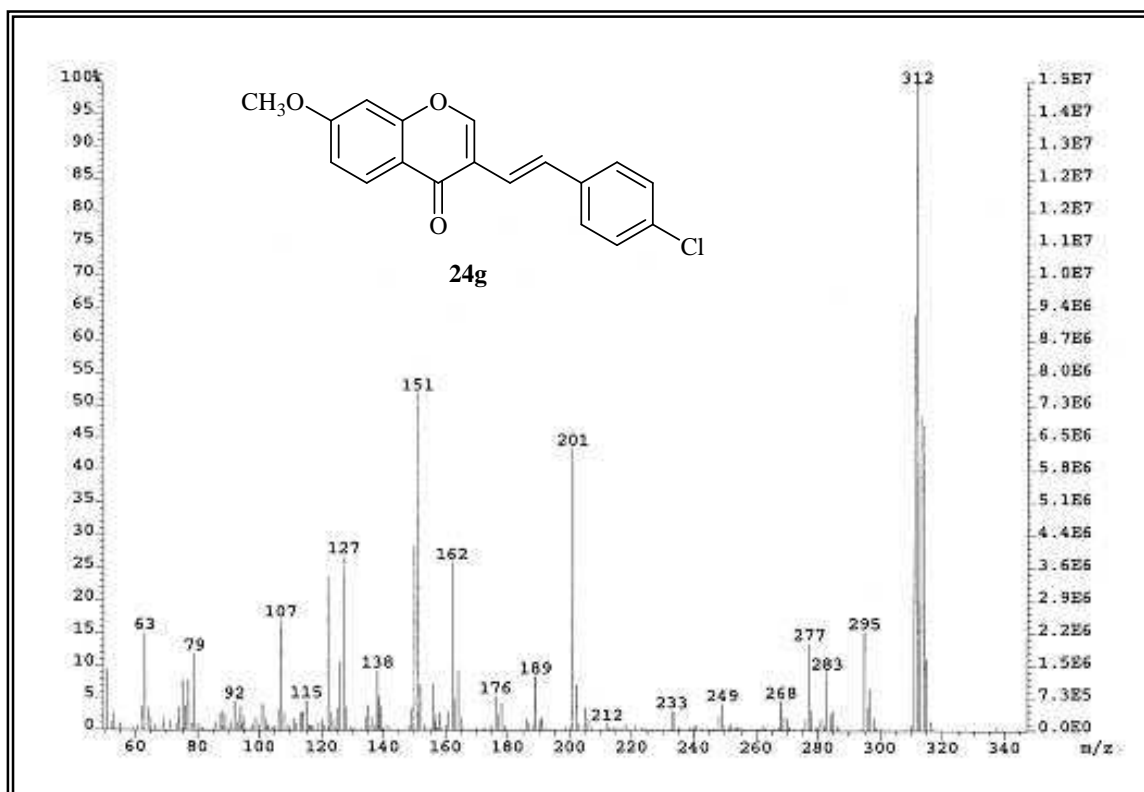
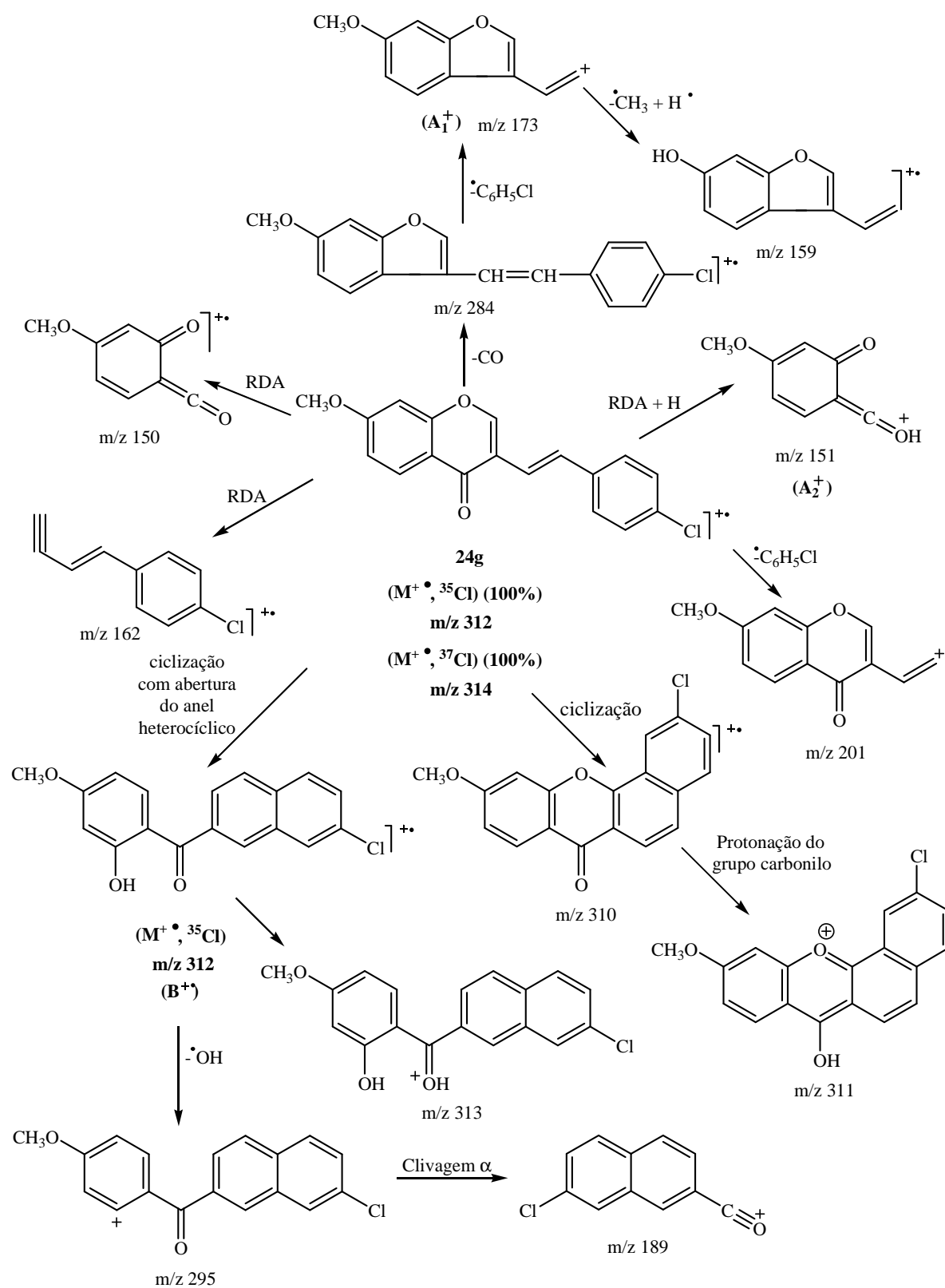


Figura 16 – Espectro de massa de impacto electrónico da (*E*)-4'-cloro-7-metoxi-3-estirilcromona (**24g**).

3.2.2.2. Caracterização de 3-estirilcromonas *orto*-substituídas no anel B

Os picos mais relevantes presentes nos espectros de massa de impacto electrónico das 3-estirilcromonas (**44a-c**) são característicos da fragmentação de 3-estirilcromonas em geral e correspondem aos fragmentos típicos $(M+H)^+$, $(M-H)^+$, $(M-HCO)^+$, $(M-C_7H_7)^+$ e ainda aos que resultam de uma fragmentação de tipo retro Diels-Alder (RDA). Os espectros de massa de impacto electrónico das 3-estirilcromonas (**44a-c**) apresentam, como pico base, picos correspondentes a diferentes tipos de fragmentações:



Esquema 26

- no caso da estirilcromona (**44a**) o pico base é o correspondente à perda do substituinte da posição 2', que é o pico a m/z 247 correspondente ao ião fragmento $(M-Cl)^+$. Na análise do espectro deste composto observa-se o padrão isotópico característico de compostos contendo um átomo de cloro na sua estrutura;
- em contrapartida no caso da estirilcromona (**44b**) também se verifica a perda do substituinte $(M-NO_2)^+$ que origina um pico a m/z 247, no entanto não é este o pico base mas o pico a m/z 92. As fragmentações do substituinte 2'-NO₂ originam diferentes picos consoante o tipo de fragmentação. Assim observam-se picos correspondentes a diferentes iões fragmento, a m/z 264 correspondente a $(M-HNO)^+$, a m/z 247 correspondente a $(M-NO_2)^+$ e a m/z 246 correspondente a $(M-HNO_2)^+$;
- o pico base do espectro da estirilcromona (**44c**) corresponde ao ião molecular. Neste espectro também se observa o pico característico correspondente à perda do substituinte $(M-CF_3)^+$ e que obviamente surge a m/z 247.

A via de fragmentação proposta para a fragmentação em impacto electrónico das 3-estirilcromonas (**44a-c**) é pois análoga à via representada no esquema 26, sendo a única diferença a posição do grupo substituinte.

3.2.2.3. Caracterização de 6-cloro- e 6-metil-3-estirilcromonas obtidas por condensação da 3-formilcromona com o ácido fenilmalónico

Os espectros de massa de impacto electrónico das 3-estirilcromonas (**47a,b**) apresentam como pico base o correspondente ao ião molecular (M^+) . A via de fragmentação destas 3-estirilcromonas em impacto electrónico é análoga à via apresentada para as 3-estirilcromonas (**23a-p**), (**24a-q**) e (**44a-c**). É de referir apenas que o ião A_2^+ surge nestes compostos a valores de m/z variáveis consoante o substituinte na posição 6 do anel A. Não se observam picos correspondentes a iões fragmento do tipo $(M-Cl)^+$ ou $(M-CH_3)^+$, o que parece indicar que a fragmentação destes substituintes não deverá originar iões estáveis.

4. Procedimento Experimental

4.1. Reagentes, solventes, sílicas e equipamento utilizados

- Os reagentes utilizados nas transformações estudadas e nas operações de purificação eram analiticamente puros ou foram, sempre que necessário, purificados por destilação.
- O THF foi seco a refluxo, sobre potássio metálico na presença de benzofenona, até adquirir uma coloração azul e destilado em seguida.
- A piridina foi seca por aquecimento a refluxo sobre hidróxido de sódio e destilada em seguida.
- A evolução das reacções foi seguida por cromatografia de camada fina (tlc), usando pequenas folhas plastificadas, revestidas de sílica gel 60 F₂₅₄ da Merck ou sílica gel 60 N-HR/UV₂₅₄ da Macherey Nigel.
- As purificações em cromatografia de camada fina preparativa foram efectuadas em placas de vidro, (20 x 20 cm), previamente revestidas com uma camada de sílica gel 60 GF₂₅₄ da Merck, com uma espessura de 0,5 mm. As placas foram observadas à luz ultravioleta, a λ 254 e/ ou 366 nm.
- Os eluentes usados nas purificações por cromatografia em camada fina são referidos em cada caso, mencionando-se também a proporção volumétrica dos vários componentes no caso dos eluentes mistos.
- As purificações por cromatografia de coluna foram efectuadas em colunas de sílica gel 60 da Merck, de granulometria 70-230 mesh.
- Os valores dos pontos de fusão foram determinados num aparelho de placa aquecida Reichert, modelo Thermovar e não foram corrigidos.
- As reacções sob irradiação microondas foram efectuadas num forno microondas Ethos MicroSYNTH Labstation (Milestone Inc.) usando um sensor de fibra óptica para controlo da temperatura e um sensor de pressão para o controlo da pressão nas reacções em sistema fechado (sob pressão).
- Os espectros de massa de impacto electrónico foram efectuados num espectrómetro VG Autospec Q, operando a 70 eV. Os dados obtidos a partir dos espectros de massa são

apresentados em termos de razão massa/ carga dos iões correspondentes e entre parêntesis a intensidade relativa.

- Os espectros de massa de alta resolução por impacto electrónico foram efectuados num espectrómetro VG Autospec M, operando a 70 eV.
- Os espectros de RMN da maioria dos compostos foram obtidos em aparelhos Bruker Avance 300 e AMX 300, operando a uma frequência de 300,13 MHz para ^1H e de 75,47 MHz para ^{13}C . Alguns destes espectros foram obtidos num aparelho Bruker Avance 500 operando a 500,13 MHz para ^1H e 125,76 MHz para ^{13}C . Foi usado o tetrametilsilano como padrão interno. Os desvios químicos (δ , ppm) indicados para cada composto foram obtidos, à temperatura ambiente e em solução de clorofórmio deuterado, salvo outra indicação.
- Os espectros de massa em IE e FAB^+ de alta resolução foram efectuados na Universidade de Vigo, num espectrómetro VG Autospec M.
- A análise elementar da maioria dos compostos sintetizados foi efectuada num aparelho de microanálise elementar Carlo Erba 1108. Em alguns casos as análises elementares foram efectuadas num analisador CHNS LECO 932.

No Anexo 1 (página 83) são apresentadas as estruturas dos compostos cuja caracterização estrutural é descrita neste capítulo.

4.2. Metilação de 2'-hidroxiacetofenonas

A uma solução da 2'-hidroxiacetofenona apropriada (26,29 mmol) em acetona p.a (80 ml), adicionou-se carbonato de potássio (10,90 g; 78,87 mmol) e sulfato de dimetilo (2,49 ml; 26,29 mmol), por cada grupo hidroxilo a proteger. Refluxou-se a mistura reaccional com agitação magnética e sob atmosfera de azoto até se verificar o desaparecimento do reagente de partida. Após este período, filtrou-se o carbonato e este foi lavado com acetona. O solvente foi removido com auxílio do evaporador rotativo e o resíduo obtido foi dissolvido em clorofórmio e purificado através de cromatografia em coluna usando diclorometano como eluente. O composto puro foi cristalizado em etanol. Deste modo foram obtidas as 2'-hidroxiacetofenonas (**21b-d**) com bons rendimentos.

A caracterização dos compostos (**21b-d**) já se encontra descrita na literatura^{28,42}, razão pela qual não será apresentada neste trabalho.

2'-Hidroxi-6'-metoxiacetofenona (21b); (89%), cristais amarelos (cristalizada em etanol); **p.f.** 52-53°C (Lit. 52-54°C).²⁸

2'-Hidroxi-4'-metoxiacetofenona (21c); (89%), cristais amarelos (cristalizada em etanol); **p.f.** 47-49°C.

2'-Hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (21d); (91%), cristais brancos (cristalizada em etanol); **p.f.** 76-78°C (Lit. 71-73°C).²⁸

4.3. Síntese de 3-formilcromonas metoxiladas

A DMF seca (25-40 ml) adicionou-se POCl₃ [3 equiv., (**21b**); 6 equiv., (**21c**); 9 equiv. (**21d**)], e a solução permaneceu em agitação durante 15 minutos. Seguidamente adicionou-se a acetofenona apropriada (1 equiv.; **21b-d**) e aqueceu-se a mistura reaccional a 60°C durante o período de tempo mencionado (ver tabela 1, página 18). Após esse período verteu-se a mistura reaccional sobre água e gelo a qual esteve em agitação durante 2 horas. O sólido obtido foi filtrado, dissolvido em clorofórmio, lavado e purificado através de cromatografia em coluna usando clorofórmio como eluente. O composto puro foi cristalizado numa mistura de etanol/acetona. Deste modo foram obtidas as 3-formilcromonas metoxiladas (**22b-d**) em rendimentos moderados.

3-Formil-5-metoxicromona (22b); (65%), sólido amarelo (cristalizada em etanol/acetona); **p.f.** 102-104°C (Lit.: 115-116°C).⁴²

3-Formil-7-metoxicromona (22c); (41%), sólido amarelo (cristalizada em etanol/acetona); **p.f.** 185-186°C (Lit.: 188-190°C).⁴²

3-Formil-5,7-dimetoxicromona (22d); (55%), sólido amarelo (cristalizada em etanol/acetona); **p.f.** 157-158°C.

RMN de ¹H: δ = 3,91 (s, 3H, 7-OCH₃); 3,97 (s, 3H, 5-OCH₃); 6,42 (d, 1H, *J* 2,3 Hz, H-8); 6,50 (d, 1H, *J* 2,3 Hz, H-6); 8,31 (s, 1H, H-2); 10,33 (s, 1H, CHO).

RMN de ¹³C: δ = 55,8 (7-OCH₃); 56,3 (5-OCH₃); 93,4 (C-6); 97,0 (C-8); 109,8 (C-10); 121,0 (C-3); 158,1 (C-2); 159,5 (C-9); 161,3 (C-5); 164,7 (C-7); 174,8 (CHO); 189,3 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 234 (M⁺, 3); 219 [(M-CH₃)⁺, 1]; 206 [(M-CO)⁺, 100]; 189 (10); 181 (3); 177 (19); 163 (4); 150 (3); 137 (9); 122 (3); 106 (3); 92 (3); 77(4); 69 (6); 53 (5).

Análise elementar: Calculado para (C₁₂H₁₀O₅; Mr = 234,205): C 61,54; H 4,30; Encontrado: C 61,85; H 4,17%.

4.4. Síntese de (Z)- e (E)-3-estirilcromonas

4.4.1. Síntese de (Z)- e (E)-3-estirilcromonas por reacção de Wittig de 3-formilcromonas com iletos benzílicos

A uma suspensão do sal de fosfónio apropriado (**39**) (1,04 mmol) em THF seco na hora (25 ml) adicionou-se hidreto de sódio (0,025 g; 1,04 mmol). Refluxou-se a mistura reaccional com agitação magnética e sob atmosfera de azoto durante o tempo adequado para a formação do ileto (ver tabela 2, página 26). O aparecimento da cor laranja e o desaparecimento da suspensão do sal de fosfónio são indicadores da formação do ileto. Após este período foi adicionada a cromona apropriada (**22a-d**) (1,04 mmol) e a mistura foi refluxada durante o período de tempo adequado para a formação das 3-estirilcromonas (ver tabela 2, página 26). Posteriormente verteu-se a mistura reaccional sobre água e gelo, e acidificou-se a pH 3 com uma solução de ácido clorídrico a 20%. Extraiu-se a fase orgânica com clorofórmio, a qual foi concentrada e purificada através de cromatografia em camada fina usando diclorometano como eluente. Foram isolados dois compostos maioritários. Para todos os derivados, o composto de maior R_f foi identificado como sendo a (E)-3-estirilcromona e outro foi obviamente identificado como sendo a (Z)-3-estirilcromona. As 3-estirilcromonas (**23a-p**) e (**24a-p**) puras foram cristalizadas em etanol (**23a**, 47%; **24a**, 4%; **23b**, 45%; **24b**, 6%; **23c**, 39%; **24c**, 5%; **23d**, 30%; **24d**, 5%; **23e**, 51%; **24e**, 5%; **23f**, 55%; **24f**, 8%; **23g**, 57%; **24g**, 5%; **23h**, 56%; **24h**, 6%; **23i**, 59%; **24i**, 6%; **23j**, 58%; **24j**, 12%; **23k**, 47%; **24k**, 6%; **23l**, 57%; **24l**, 9%; **23m**, 60%; **24m**, 9%; **23n**, 66%; **24n**, 9%; **23o**, 67%; **24o**, 7%; **23p**, 50%; **24p**, 5%).

4.4.2. Síntese de (Z)- e (E)-3-estirilcromonas pela condensação de Knoevenagel de 3-formilcromonas com ácidos fenilacéticos

Condições de aquecimento clássicas: A uma solução da 3-formilcromona (**8**) (0,57 mmol) em piridina seca (15 ml) adicionou-se o ácido fenilacético apropriado (**42a-g**) (2,87

mmol) e *terc*-butóxido de potássio (0,10 g; 0,86 mmol). Refluxou-se a mistura reaccional até se observar o desaparecimento do reagente de partida. Após este período verteu-se a mistura reaccional sobre água e gelo e acidificou-se a pH 2 com uma solução de ácido clorídrico a 20%. O precipitado formado foi filtrado, lavado com água e purificado através de cromatografia em camada fina usando como eluente uma mistura de diclorometano/éter de petróleo (7:3). O composto isolado foi cristalizado em etanol. Deste modo foram obtidas as (*E*)-3-estirilcromonas (**24a,e,m,q**) e (**44a-c**) com bons rendimentos (**24a**, 66%; **24e**, 92%; **24m**, 99%; **24q**, 91%; **44a**, 98%; **44b**, 98%; **44c**, 91%).

Sob irradiação com microondas: A uma solução da 3-formilcromona apropriada (**8**, **22b**, **22c**) (0,57 mmol) em piridina seca (15 ml) adicionou-se o ácido fenilacético apropriado (**42a-g**) (2,87 mmol) e *terc*-butóxido de potássio (0,10 g; 0,86 mmol). A mistura foi irradiada com microondas a 180°C durante uma hora não excedendo a potência de 800 W. Após este período verteu-se a mistura reaccional sobre água e gelo e acidificou-se a pH 2 com uma solução de ácido clorídrico a 20%. O precipitado formado foi filtrado, lavado com água e purificado através de cromatografia em camada fina usando como eluente uma mistura de diclorometano/éter de petróleo (7:3). O composto isolado foi cristalizado em etanol. Deste modo foram obtidas as (*E*)-3-estirilcromonas (**24a,b,c,e,m,q**) e (**44a-c**) com bons rendimentos (**24a**, 86%; **24b**, 37%; **24c**, 56%; **24e**, 80%; **24m**, 91%; **24q**, 94%; **44a**, 90%; **44b**, 80%; **44c**, 94%).

As (*Z*)-3-estirilcromonas e (*E*)-3-estirilcromonas (**23a,b,e,f,i,j,m,n**) e (**24a,b,e,f,i,j,m,n**) encontram-se devidamente descritas e caracterizadas na literatura,^{27,42} razão pela qual a sua caracterização estrutural não é apresentada neste trabalho, sendo indicado apenas o ponto de fusão.

(Z)-3-Estirilcromona (23a); sólido branco (cristalizada em etanol); **p.f.** 124-125°C; (Lit.: 129-130°C).²⁷

(E)-3-Estirilcromona (24a); sólido amarelado (cristalizada em etanol); **p.f.** 163-165°C; (Lit.: 168-169°C).²⁷

(Z)-5-Metoxi-3-estirilcromona (23b); sólido amarelo (cristalizada em etanol); **p.f.** 85-86°C; (Lit.: 83-84°C).²⁷

(E)-5-Metoxi-3-estirilcromona (24b); sólido amarelo (cristalizada em etanol);
p.f. 147-148°C; (Lit.: 147-148°C).²⁷

(Z)-7-Metoxi-3-estirilcromona (23c); sólido amarelo (cristalizada em etanol);
p.f. 106-107°C.

RMN de ¹H: δ = 3,88 (s, 3H, 7-OCH₃); 6,53 (dd, 1H, *J* 12,0 e 0,9 Hz, H- α); 6,76 (d, 1H, *J* 2,4 Hz, H-8); 6,76 (d, 1H, *J* 12,0 Hz, H- β); 6,98 (dd, 1H, *J* 8,9 e 2,4 Hz, H-6); 7,20-7,32 (m, 5H, H-2',3',4',5',6'); 7,65 (d, 1H, *J* 0,9 Hz, H-2); 8,18 (d, 1H, *J* 8,9 Hz, H-5).

RMN de ¹³C: δ = 55,8 (7-OCH₃); 100,1 (C-8); 114,6 (C-6); 117,9 (C-10); 120,3 (C- α); 120,9 (C-3,4'); 127,2 e 127,4 (C-2',6',3',5'); 132,4 (C- β); 136,7 (C-1'); 153,5 (C-2); 157,8 (C-9); 163,9 (C-7); 176,5 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 279 [(M+H)⁺, 24]; 278 (M⁺, 100); 277 [(M-H)⁺, 91]; 261 (13); 249 [(M-HCO)⁺, 10]; 234 (4); 218 (2); 201 [(M-C₆H₅)⁺, 30]; 189 (3); 178 (6); 158 (3); 151 (27); 139 (7); 128 (39); 122 (16); 115 (8); 107 (15); 102 (10); 92 (4); 85 (6); 77 (11); 63 (9); 57 (6).

Análise elementar: Calculado para (C₁₈H₁₄O₃; Mr = 278,302): C 77,68; H 5,07; Encontrado: C 77,41; H 5,21%.

(E)-7-Metoxi-3-estirilcromona (24c); sólido amarelo (cristalizada em etanol);
p.f. 123-125°C.

RMN de ¹H: δ = 3,91 (s, 3H, 7-OCH₃); 6,85 (d, 1H, *J* 2,4 Hz, H-8); 6,98 (dd, 1H, *J* 16,6 e 0,7 Hz, H- α); 7,00 (dd, 1H, *J* 8,9 e 2,4 Hz, H-6); 7,26-7,29 (m, 1H, H-4'); 7,36 (t, 2H, *J* 7,4 Hz, H-3',5'); 7,52 (d, 2H, *J* 7,4 Hz, H-2',6'); 7,61 (d, 1H, *J* 16,6 Hz, H- β); 8,05 (s, 1H, H-2); 8,20 (d, 1H, *J* 8,9 Hz, H-5).

RMN de ¹³C: δ = 55,8 (7-OCH₃); 100,1 (C-8); 114,7 (C-6); 118,0 (C-10); 119,1 (C- α); 121,7 (C-3); 126,6 (C-2',6'); 127,6 (C-5); 127,8 (C-4'); 128,7 (C-3',5'); 131,4 (C- β); 137,4 (C-1'); 152,5 (C-2); 157,6 (C-9); 163,9 (C-7); 176,1 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 279 [(M+H)⁺, 26]; 278 (M⁺, 100); 277 [(M-H)⁺, 88]; 261 [(M-OH)⁺, 16]; 249 [(M-HCO)⁺, 11]; 234 (5); 218 (2); 207 (2); 201 (37); 189 (3); 178 (4); 161 (3); 151 (34); 139 (12); 128 (39); 122 (14); 107 (15); 94 (3); 89 (8); 83 (5); 77 (19); 63 (13).

Análise elementar: Calculado para (C₁₈H₁₄O₃; Mr = 278,302): C 77,68; H 5,07; Encontrado: C 77,89; H 5,41%.

(Z)-5,7-Dimetoxi-3-estirilcromona (23d); sólido amarelo (cristalizada em etanol);
p.f. 135-137°C.

RMN de ¹H: δ = 3,83 (s, 3H, 7-OCH₃); 3,93 (s, 3H, 5-OCH₃); 6,32 (d, 1H, *J* 2,3 Hz, H-8); 6,34 (d, 1H, *J* 2,3 Hz, H-6); 6,50 (dd, 1H, *J* 12,1 e 0,9 Hz, H-α); 6,73 (d, 1H, *J* 12,1 Hz, H-β); 7,18 – 7,31 (m, 5H, H-2', 3', 4', 5', 6'); 7,46 (d, 1H, *J* 0,9 Hz, H-2).

RMN de ¹³C: δ = 55,6 (7-OCH₃); 56,2 (5-OCH₃); 92,4 (C-8); 96,0 (C-6); 109,3 (C-10); 120,7 (C-α); 121,9 (C-3); 127,0 (C-4'); 128,4 (C-2',6'); 128,5 (C-3',5'); 131,8 (C-β); 136,7 (C-1'); 151,4 (C-2); 159,6 (C-9); 161,0 (C-5); 163,7 (C-7); 175,9 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 309 [(M+H)⁺, 28]; 308 (M⁺, 100); 307 [(M-H)⁺, 30]; 291 [(M-OH)⁺, 6]; 280 [(M-CO)⁺, 11]; 279 (36); 277 [(M-OCH₃)⁺, 21]; 261 (9); 249 (5); 231 [(M-C₆H₅)⁺, 23]; 217 (3); 203 (11); 201 (12); 190 (13); 189 (78); 181 (11); 180 (17); 176 (11); 165 (7); 151 (32); 152 (21); 154 (12); 138 (5); 137 (31); 128 (30); 127 (15); 115 (16); 109 (9); 102 (11); 91 (15); 77 (16); 69 (12); 63 (16).

Análise elementar: Calculado para (C₁₉H₁₆O₄; Mr = 308,328): C 74,01; H 5,23; Encontrado: C 73,92; H 5,34%.

(E)-5,7-Dimetoxi-3-estirilcromona (24d); sólido amarelo (cristalizada em etanol);
p.f. 152-155°C.

RMN de ¹H: δ = 3,91 (s, 3H, 7-OCH₃); 3,99 (s, 3H, 5-OCH₃); 6,40 (d, 1H, *J* 2,3 Hz, H-8); 6,46 (d, 1H, *J* 2,3 Hz, H-6); 6,96 (d, 1H, *J* 16,4 Hz, H-α); 7,24-7,28 (m, 1H, H-4'); 7,33-7,38 (m, 2H, H-3',5'); 7,52 (d, 2H, *J* 8,6 Hz, H-2',6'); 7,64 (d, 1H, *J* 16,4 Hz, H-β); 7,92 (s, 1H, H-2).

RMN de ¹³C: δ = 55,7 (7-OCH₃); 56,3 (5-OCH₃); 92,5 (C-8); 96,2 (C-6); 109,3 (C-10); 119,2 (C-α); 122,6 (C-3); 126,5 (C-2',6'); 127,6 (C-4'); 128,6 (C-3',5'); 131,0 (C-β); 137,6 (C-1'); 150,6 (C-2); 159,4 (C-9); 161,4 (C-5); 163,8 (C-7); 175,6 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 308 (M⁺, 100); 307 [(M-H)⁺, 34]; 291 [(M-OH)⁺, 6]; 279 [(M-HCO)⁺, 32]; 277 [(M-OCH₃)⁺, 16]; 261 (7); 249 (4); 231 [(M-C₆H₅)⁺, 19]; 217 (3);

201 (9); 189 (69); 181 (13); 165 (6); 151 (27); 137 (26); 128 (23); 115 (12); 102 (7); 91 (12); 78 (6); 69 (9).

Análise elementar: Calculado para (C₁₉H₁₆O₄; Mr = 308,328): C 74,01; H 5,23; Encontrado: C 74,20; H 5,64%.

(Z)-4'-Cloro-3-estirilcromona (23e); sólido amarelado (cristalizada em etanol); **p.f.** 134-135°C (Lit.: 132-134°C).²⁷

(E)-4'-Cloro-3-estirilcromona (24e); sólido amarelado (cristalizada em etanol); **p.f.** 152-153°C; (Lit.: 159-160°C).²⁷

(Z)-4'-Cloro-5-metoxi-3-estirilcromona (23f); sólido amarelo (cristalizada em etanol); **p.f.** 122-123°C; (Lit.: 124-126°C).²⁷

(E)-4'-Cloro-5-metoxi-3-estirilcromona (24f); sólido amarelo (cristalizada em etanol); **p.f.** 160-161°C; (Lit.: 161-162°C).²⁷

(Z)-4'-Cloro-7-metoxi-3-estirilcromona (23g); sólido amarelo (cristalizada em etanol); **p.f.** 156-158°C.

RMN de ¹H: δ = 3,88 (s, 3H, 7-OCH₃); 6,53 (dd, 1H, *J* 12,1 e 1,2 Hz, H-α); 6,72 (d, 1H, *J* 12,1 Hz, H-β); 6,77 (d, 1H, *J* 2,4 Hz, H-8); 6,98 (dd, 1H, *J* 8,9 e 2,4 Hz, H-6); 7,23 (AB, 4H, *J* 8,0 Hz, H-2',3',5',6'); 7,63 (d, 1H, *J* 1,2 Hz, H-2); 8,16 (d, 1H, *J* 8,9 Hz, H-5).

RMN de ¹³C: δ = 55,7 (7-OCH₃); 100,1 (C-8); 114,7 (C-6); 117,8 (C-10); 120,7 (C-3); 121,1 (C-α); 127,3 (C-5); 128,7 (C-3',5'); 129,9 (C-2',6'); 131,2 (C-β); 132,9 (C-4'); 135,0 (C-1'); 153,4 (C-2); 157,8 (C-9); 164,0 (C-7); 176,3 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 314 [(M⁺, ³⁷Cl), 44]; 313 [(M+H)⁺, 46]; 312 [(M⁺, ³⁵Cl), 100]; 311 [(M-H)⁺, 65]; 295 [(M-OH)⁺, 15]; 283 [(M-HCO)⁺, 9]; 277 [(M-Cl)⁺, 14]; 268 (5); 201 [(M-C₆H₄Cl)⁺, 41]; 189 (8); 176 [(M-C₈H₅Cl)⁺, 5]; 162 (23); 151 (44); 138 (9); 127 (24); 122 (20); 115 (4); 107 (15); 79 (11); 63 (12).

Análise elementar: Calculado para (C₁₈H₁₃ClO₃; Mr = 312,747): C 69,13; H 4,19; Encontrado: C 69,48; H 4,43%.

(E)-4'-Cloro-7-metoxi-3-estirilcromona (24g); sólido amarelo (cristalizada em etanol); **p.f.** 165-166°C.

RMN de ^1H : δ = 3,91 (s, 3H, 7-OCH₃); 6,84 (d, 1H, J 2,4 Hz, H-8); 6,91 (dd, 1H, J 16,3 e 1,4 Hz, H- α); 6,99 (dd, 1H, J 8,9 e 2,4 Hz, H-6); 7,31 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-3',5'); 7,43 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-2',6'); 7,60 (d, 1H, J 16,3 Hz, H- β); 7,63 (d, 1H, J 1,4 Hz, H-2); 8,16 (d, 1H, J 8,9 Hz, H-5).

RMN de ^{13}C : δ = 55,8 (7-OCH₃); 100,1 (C-8); 114,7 (C-6); 117,9 (C-10); 119,8 (C- α); 121,3 (C-3); 127,6 (C-5); 127,7 (C-2',6'); 128,8 (C-3',5'); 130,2 (C- β); 133,3 (C-4'); 135,9 (C-1'); 152,9 (C-2); 157,5 (C-9); 164,0 (C-7); 176,0 (C-4).

EM (EI) m/z (int. rel.): 314 [M^+ , ^{37}Cl], 47]; 313 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 49]; 312 [M^+ , ^{35}Cl], 100]; 311 [$(\text{M}-\text{H})^+$, 64]; 295 [$(\text{M}-\text{OH})^+$, 15]; 283 [$(\text{M}-\text{HCO})^+$, 9]; 277 [$(\text{M}-\text{Cl})^+$, 14]; 268 (5); 201 [$(\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl})^+$, 44]; 189 (8); 176 [$(\text{M}-\text{C}_8\text{H}_5\text{Cl})^+$, 5]; 162 (26); 156 (7); 151 (52); 150 (29); 138 (9); 127 (27); 122 (24); 115 (5); 107 (17); 79 (12); 63 (15).

Análise elementar: Calculado para (C₁₈H₁₃ClO₃; Mr = 312,747): C 69,13; H 4,19; Encontrado: C 68,82; H 4,33%.

(Z)-4'-Cloro-5,7-dimetoxi-3-estirilcromona (23h); sólido amarelo (cristalizada em etanol); **p.f.** 150-151°C.

RMN de ^1H : δ = 3,87 (s, 3H, 7-OCH₃); 3,96 (s, 3H, 5-OCH₃); 6,36 (s, 2H, H-6,8); 6,51 (dd, 1H, J 12,1 e 0,9 Hz, H- α); 6,68 (d, 1H, J 12,1 Hz, H- β); 7,23 (AB, 4H, J 8,2 Hz, H-2',3',5',6'); 7,45 (d, 1H, J 0,9 Hz, H-2).

RMN de ^{13}C : δ = 55,7 (7-OCH₃); 56,3 (5-OCH₃); 92,6 (C-8); 96,2 (C-6); 109,4 (C-10); 121,7 (C- α); 121,9 (C-3); 128,7 (C-3',5'); 130,0 (C-2',6'); 130,8 (C- β); 132,8 (C-4'); 135,3 (C-1'); 151,4 (C-2); 159,7 (C-9); 161,1 (C-5); 164,0 (C-7); 175,9 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 344 (M^+ , ^{37}Cl , 36); 343 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 35]; 342 (M^+ , ^{35}Cl , 83); 341 [$(\text{M}-\text{H})^+$, 41]; 329 (2); 325 [$(\text{M}-\text{OH})^+$, 7]; 313 [$(\text{M}-\text{HCO})^+$, 23]; 297 (6); 283 (3); 249 (2); 235 (10); 231 (15); 217 (4); 208 (2); 201 (11); 189 (100); 181 (30); 162 (14); 151 (25); 137 (33); 127 (25); 109 (10); 95 (7); 77 (9); 69 (12).

Análise elementar: Calculado para (C₁₉H₁₅ClO₄; Mr = 342,773): C 66,58; H 4,41; Encontrado: C 66,30; H 4,52%.

(E)-4'-Cloro-5,7-dimetoxi-3-estirilcromona (24h); sólido amarelo (cristalizada em etanol); **p.f.** 182-183°C.

RMN de ^1H : δ = 3,89 (s, 3H, 7-OCH₃); 3,97 (s, 3H, 5-OCH₃); 6,38 (d, 1H, J 2,3 Hz, H-8); 6,45 (d, 1H, J 2,3 Hz, H-6); 6,88 (d, 1H, J 16,6 Hz, H- α); 7,30 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-3',5'); 7,41 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-2',6'); 7,64 (d, 1H, J 16,6 Hz, H- β); 7,89 (s, 1H, H-2).

RMN de ^{13}C : δ = 55,7 (7-OCH₃); 56,3 (5-OCH₃); 92,6 (C-8); 96,2 (C-6); 109,4 (C-10); 121,7 (C- α); 121,9 (C-3); 128,7 (C-3',5'); 130,0 (C-2',6'); 130,8 (C- β); 132,8 (C-4'); 135,3 (C-1'); 151,4 (C-2); 159,7 (C-9); 161,1 (C-5); 164,0 (C-7); 175,9 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 344 (M^+ , ^{37}Cl , 28); 343 [($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 20]; 342 (M^+ , ^{35}Cl , 77); 341 [($\text{M}-\text{H}$) $^+$, 12]; 325 [($\text{M}-\text{OH}$) $^+$, 2]; 313 [($\text{M}-\text{HCO}$) $^+$, 17]; 311 [($\text{M}-\text{OCH}_3$) $^+$, 8]; 297 (4); 231 [($\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$) $^+$, 10]; 217 (2); 201 (7); 189 (100); 180 (9); 162 (7); 151 (17); 137 (20); 125 (24); 109 (5); 91 (4); 77 (5); 63 (6).

Análise elementar: Calculado para (C₁₉H₁₅ClO₄; Mr = 342,773): C 66,58; H 4,41; Encontrado: C 66,78; H 4,17%.

(Z)-4'-Etoxi-3-estirilcromona (23i); óleo amarelado.

(E)-4'-Etoxi-3-estirilcromona (24i); sólido amarelado (cristalizado em etanol); p.f. 130-132°C; (Lit.: 129-130°C).²⁷

(Z)-4'-Etoxi-5-metoxi-3-estirilcromona (23j); sólido amarelado (cristalizado em etanol); p.f. 107-109°C; (Lit.: 107-108°C).²⁷

(E)-4'-Etoxi-5-metoxi-3-estirilcromona (24j); óleo amarelado.

(Z)-4'-Etoxi-7-metoxi-3-estirilcromona (23k); sólido amarelo (cristalizado em etanol); p.f. 90-92°C.

RMN de ^1H : δ = 1,39 (t, 3H, J 7,0 Hz, 4'-OCH₂CH₃); 3,88 (s, 3H, 7-OCH₃); 4,00 (q, 2H, J 7,0 Hz, 4'-OCH₂CH₃); 6,40 (dd, 1H, J 12,0 e 1,2 Hz, H- α); 6,70 (d, 1H, J 12,0 Hz, H- β); 6,76 (d, 1H, J 2,4 Hz, H-8); 6,78 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-3',5'); 6,96 (dd, 1H, J 8,9 e 2,4 Hz, H-6); 7,71 (d, 1H, J 1,2 Hz, H-2); 7,23 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-2',6'); 8,17 (d, 1H, J 8,9 Hz, H-5).

RMN de ^{13}C : δ = 14,7 (4'-OCH₂CH₃); 55,7 (7-OCH₃); 63,3 (4'-OCH₂CH₃); 100,1 (C-8); 114,4 (C-3',5'); 114,5 (C-6); 117,9 (C-10); 118,6 (C- α); 121,2 (C-3); 127,3 (C-5); 128,8 (C-1'); 129,8 (C-2',6'); 132,1 (C- β); 153,4 (C-2); 157,8 (C-9); 158,0 (C-4'); 163,9 (C-7); 176,5 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 322 (M^+ , 100); 305 [(M-OH) $^+$, 6]; 293 [(M-HCO) $^+$, 60]; 277 [(M-OCH₂CH₃) $^+$, 9]; 265 (7); 250 (8); 237 (2); 222 (3); 201 (8); 194 (2); 176 (24); 171 (2); 165 (5); 158 (2); 151 (25); 144 (15); 134 (7); 122 (11); 115 (36); 107 (14); 95 (3); 94 (3); 89 (8); 79 (11); 69 (3); 63 (26).

Análise elementar: Calculado para (C₂₀H₁₈O₄; Mr = 322,361): C 74,52; H 5,63; Encontrado: C 74,30; H 5,64%.

(E)-4'-Etoxi-7-metoxi-3-estirilcromona (24k); sólido amarelo claro (cristalizada em etanol); **p.f.** 147-148°C.

RMN de ¹H (500 MHz): δ = 1,43 (t, 3H, *J* 7,0 Hz, 4'-OCH₂CH₃); 3,91 (s, 3H, 7-OCH₃); 4,06 (q, 3H, *J* 7,0 Hz, 4'-OCH₂CH₃); 6,84 (d, 1H, *J* 2,4 Hz, H-8); 6,85 (d, 1H, *J* 16,4 Hz, H- α); 6,88 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-3',5'); 6,99 (dd, 1H, *J* 8,9 e 2,4 Hz, H-6); 7,45 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-2',6'); 7,51 (d, 1H, *J* 16,4 Hz, H- β); 8,03 (s, 1H, H-2); 8,20 (d, 1H, *J* 8,9 Hz, H-5).

RMN de ¹³C (125 MHz): δ = 14,8 (4'-OCH₂CH₃); 55,8 (7-OCH₃); 63,4 (4'-OCH₂CH₃); 100,0 (C-8); 114,6 (C-6,3',5'); 116,7 (C- α); 117,6 (C-10); 121,9 (C-3); 127,8 (C-5,2',6'); 130,0 (C-1'); 131,0 (C- β); 152,0 (C-2); 157,2 (C-4'); 158,8 (C-9); 163,9 (C-7); 176,1 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 322 (M^+ , 100); 305 [(M-OH) $^+$, 7]; 293 [(M-HCO) $^+$, 62] ou [(M-C₂H₅) $^+$, 62]; 277 [(M-C₂H₅O) $^+$, 11]; 265 (8); 250 (8); 237 (2); 222 (3); 201 [(M-C₈H₉O) $^+$, 10]; 176 (7); 165 (4); 158 (1); 151 (29); 144 (14); 135 (4); 122 (6); 115 (29); 107 (9); 94 (2); 89 (6); 77 (6); 63 (11).

Análise elementar: Calculado para (C₂₀H₁₈O₄; Mr = 322,361): C 74,52; H 5,63; Encontrado: C 74,54; H 5,67%.

(Z)-4'-Etoxi-5,7-dimetoxi-3-estirilcromona (23l); sólido amarelo (cristalizada em etanol); **p.f.** 147-149°C.

RMN de ¹H: δ = 1,40 (t, 3H, *J* 7,0 Hz, 4'-OCH₂CH₃); 3,86 (s, 3H, 7-OCH₃); 3,95 (s, 3H, 5-OCH₃); 4,01 (q, 2H, *J* 7,0 Hz, 4'-OCH₂CH₃); 6,36 (s, 2H, H-6,8); 6,39 (dd, 1H, *J* 12,1 e 1,2 Hz, H- α); 6,67 (d, 1H, *J* 12,1 Hz, H- β); 6,79 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-3',5'); 7,22 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-2',6'); 7,54 (d, 1H, *J* 1,2 Hz, H-2).

RMN de ^{13}C : δ = 14,8 (4'-OCH₂CH₃); 55,7 (7-OCH₃); 56,3 (5-OCH₃); 63,3 (4'-OCH₂CH₃); 92,6 (C-8); 96,1 (C-6); 109,5 (C-10); 114,4 (C-3',5'); 119,4 (C- α); 122,4 (C-3); 129,1 (C- β); 129,9 (C-2',6'); 131,6 (C-1'); 151,5 (C-2); 158,0 (C-4'); 159,7 (C-9); 161,2 (C-5); 163,8 (C-7); 176,1 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 353 [(M+H)⁺, 34]; 352 (M⁺, 100); 351 [(M-H)⁺, 29]; 335 [(M-OH)⁺, 7]; 323 [(M-HCO)⁺, 27] ou 323 [(M-C₂H₅)⁺, 27]; 309 (17); 293 (12); 277 (5); 265 (4); 250 (2); 237 (2); 231 [(M-C₈H₉O)⁺, 9]; 221 (1); 209 (1); 201 (3); 189 (3); 181 (15); 172 (11); 162 (16); 152 (11); 144 (18); 135 (52); 122 (6); 116 (8); 107 (33); 89 (7); 81 (3); 75 (5); 69 (8); 63 (11).

Análise elementar: Calculado para (C₂₁H₂₀O₅; Mr = 352,381): C 70,57; H 5,92; Encontrado: C 70,57; H 5,86%.

(E)-4'-Etoxi-5,7-dimetoxi-3-estirilcromona (24l); óleo amarelo.

RMN de ^1H : δ = 1,41 (t, 3H, *J* 7,0 Hz, 4'-OCH₂CH₃); 3,87 (s, 3H, 7-OCH₃); 3,95 (s, 3H, 5-OCH₃); 4,02 (q, 2H, *J* 7,0 Hz, 4'-OCH₂CH₃); 6,36 (d, 1H, *J* 2,2 Hz, H-8); 6,42 (d, 1H, *J* 2,2 Hz, H-6); 6,80 (d, 1H, *J* 16,2 Hz, H- α); 6,86 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-3',5'); 7,41 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-2',6'); 7,53 (d, 1H, *J* 16,2 Hz, H- β); 7,86 (s, 1H, H-2).

RMN de ^{13}C : δ = 14,8 (4'-OCH₂CH₃); 55,7 (7-OCH₃); 56,3 (5-OCH₃); 63,4 (4'-OCH₂CH₃); 92,5 (C-8); 96,1 (C-6); 109,4 (C-10); 114,5 (C-3',5'); 116,8 (C- α); 122,8 (C-3); 127,7 (C-2',6'); 130,2 (C-1'); 130,5 (C- β); 150,0 (C-2); 158,6 (C-4'); 159,4 (C-9); 161,3 (C-5); 163,7 (C-7); 175,6 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 353 [(M+H)⁺, 23]; 352 (M⁺, 100); 351 [(M-H)⁺, 16]; 335 [(M-OH)⁺, 3]; 323 [(M-HCO)⁺, 14] ou 323 [(M-C₂H₅)⁺, 14]; 309 (8); 293 (5); 277 (3); 265 (1); 231 [(M-C₈H₉O)⁺, 5]; 219 (2); 201 (1); 190 (7); 181 (9); 172 (4); 162 (11); 151 (5); 144 (12); 135 (35); 122 (2); 115 (14); 107 (19); 89 (3); 83 (9); 77 (5); 69 (15); 63 (4).

EMAR (IE⁺): Encontrado, 352,1314; Calculado para (C₂₁H₂₀O₅), 352,1311.

(Z)-4'-Nitro-3-estirilcromona (23m); sólido amarelo (cristalizada em etanol);
p.f. 157-158°C; (Lit.: 151-152°C).²⁷

(E)-4'-Nitro-3-estirilcromona (24m); sólido amarelo (cristalizada em etanol);
p.f. 223-224°C; (Lit.: 225-226°C).²⁷

(Z)-5-Metoxi-4'-nitro-3-estirilcromona (23n); sólido amarelo (cristalizada em etanol); **p.f.** 213-215°C; (Lit.: 212-214°C).²⁷

(E)-5-Metoxi-4'-nitro-3-estirilcromona (24n); sólido amarelo (cristalizada em etanol); **p.f.** 209-210°C; (Lit.: 210-211°C).²⁷

(Z)-7-Metoxi-4'-nitro-3-estirilcromona (23o); sólido amarelo (cristalizada em etanol); **p.f.** 171-174°C.

RMN de ¹H: δ = 3,90 (s, 3H, 7-OCH₃); 6,70 (dd, 1H, *J* 12,2 e 1,2 Hz, H- α); 6,80 (d, 1H, *J* 2,4 Hz, H-8); 6,82 (d, 1H, *J* 12,2 Hz, H- β); 7,01 (dd, 1H, *J* 8,9 e 2,4 Hz, H-6); 7,46 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-2',6'); 7,60 (d, 1H, *J* 1,2 Hz, H-2); 8,14 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-3',5'); 8,17 (d, 1H, *J* 8,9 Hz, H-5).

RMN de ¹³C: δ = 55,9 (7-OCH₃); 100,3 (C-8); 115,0 (C-6); 117,8 (C-10); 120,5 (C-3); 123,9 (C-2',6'); 124,1 (C- α); 127,4 (C-5); 129,4 (C-3',5'); 130,6 (C- β); 143,6 (C-1'); 146,6 (C-4'); 153,6 (C-2); 157,9 (C-9); 164,3 (C-7); 176,0 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 323 (M⁺, 100); 306 [(M-OH)⁺, 8]; 293 [(M-NO)⁺, 9]; 276 (21); 260 (3); 248 (6); 234 (4); 201 [(M-C₆H₄NO₂)⁺, 61]; 189 (3); 176 (5); 158 (3); 151 (40); 135 (3); 122 (23); 115 (9); 107 (17); 92 (4); 79 (12); 63 (17).

Análise elementar: Calculado para (C₁₈H₁₃NO₅; Mr = 323,300): C 66,87; H 4,05; N 4,33; Encontrado: C 67,03; H 4,04; N 4,32%.

(E)-7-Metoxi-4'-nitro-3-estirilcromona (24o); sólido amarelo (cristalizada em etanol); **p.f.** 173-174°C.

RMN de ¹H: δ = 3,95 (s, 3H, 7-OCH₃); 6,89 (d, 1H, *J* 2,4 Hz, H-8); 7,05 (dd, 1H, *J* 8,8 e 2,4 Hz, H-6); 7,08 (d, 1H, *J* 16,2 Hz, H- α); 7,66 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-2',6'); 7,87 (d, 1H, *J* 16,2 Hz, H- β); 8,10 (s, 1H, H-2); 8,23 (d, 1H, *J* 8,8 Hz, H-5); 8,24 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-3',5').

RMN de ¹³C: δ = 55,9 (7-OCH₃); 100,2 (C-8); 115,0 (C-6); 118,0 (C-10); 120,7 (C-3); 124,0 (C-2',6'); 126,9 (C-3',5'); 127,6 (C-5); 129,4 (C- β); 144,1 (C-1'); 146,8 (C-4'); 154,2 (C-2); 157,5 (C-9); 164,2 (C-7); 175,8 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 323 (M⁺, 100); 306 [(M-OH)⁺, 6]; 293 [(M-NO)⁺, 11]; 276 (16); 260 (2); 248 (4); 234 (3); 201 [(M-C₆H₄NO₂)⁺, 53]; 189 (2); 176 (4); 158 (2); 151 (32);

143 (3); 122 (17); 115 (7); 107 (12); 92 (3); 79 (8); 63 (12); 57 (4).

Análise elementar: Calculado para (C₁₈H₁₃NO₅; Mr = 323,300): C 66,87; H 4,05; N 4,33;
Encontrado: C 66,48; H 4,35; N 4,30%.

(Z)-5,7-Dimetoxi-4'-nitro-3-estirilcromona (23p); sólido amarelo (cristalizado em etanol); **p.f.** 122-124°C.

RMN de ¹H: δ = 3,87 (s, 3H, 7-OCH₃); 3,96 (s, 3H, 5-OCH₃); 6,37 (d, 1H, *J* 2,2 Hz, H-8); 6,39 (d, 1H, *J* 2,2 Hz, H-6); 6,69 (dd, 1H, *J* 12,1 e 1,0 Hz, H- α); 6,77 (d, 1H, *J* 12,1 Hz, H- β); 7,41 (d, 1H, *J* 1,0 Hz, H-2); 7,45 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-2',6'); 8,13 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-3',5').

RMN de ¹³C: δ = 55,8 (7-OCH₃); 56,4 (5-OCH₃); 92,6 (C-8); 96,4 (C-6); 109,3 (C-10); 121,7 (C-3); 124,1 (C-3',5'); 124,8 (C- α); 129,5 (C-2',6'); 130,0 (C- β); 143,8 (C-1'); 146,6 (C-4'); 151,5 (C-2); 159,8 (C-9); 161,2 (C-5); 164,2 (C-7); 175,7 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 353 (M⁺, 100); 352 [(M-H)⁺, 18]; 336 [(M-OH)⁺, 98]; 323 [(M-NO)⁺, 19]; 306 [(M-HNO₂)⁺, 57]; 292 (6); 277 (19); 261 (5); 249 (6); 231 (29); 201 (31); 189 (36); 181 (14); 165 (10); 152 (34); 143 (4); 137 (69); 126 (24); 115 (26); 109 (21); 95 (10); 77 (23); 69 (19); 63 (21).

Análise elementar: Calculado para (C₁₉H₁₅NO₆; Mr = 353,326): C 64,59; H 4,28; N 3,96;
Encontrado: C 64,65; H 4,30; N 4,08%.

(E)-5,7-Dimetoxi-4'-nitro-3-estirilcromona (24p); sólido amarelo (cristalizado em etanol); **p.f.** 210-212°C.

RMN de ¹H: δ = 3,90 (s, 3H, 7-OCH₃); 3,98 (s, 3H, 5-OCH₃); 6,40 (d, 1H, *J* 2,3 Hz, H-8); 6,46 (d, 1H, *J* 2,3 Hz, H-6); 7,00 (d, 1H, *J* 16,6 Hz, H- α); 7,59 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-2',6'); 7,88 (d, 1H, *J* 16,6 Hz, H- β); 7,93 (s, 1H, H-2); 8,19 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-3',5').

RMN de ¹³C: δ = 55,8 (7-OCH₃); 56,4 (5-OCH₃); 92,6 (C-6); 96,5 (C-8); 109,4 (C-10); 121,6 (C-3); 124,07 (C-3',5'); 124,1 (C- α); 126,8 (C-2',6'); 129,1 (C- β); 144,4 (C-1'); 146,7 (C-4'); 152,5 (C-2); 159,3 (C-9); 161,4 (C-5); 164,1 (C-7); 175,4 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 353 (M⁺, 100); 352 [(M-H)⁺, 18]; 336 [(M-OH)⁺, 91]; 323 [(M-NO)⁺, 16]; 306 [(M-HNO₂)⁺, 45]; 292 (4); 277 (12); 262 (2); 249 (3); 231 (21); 216 (2);

201 (19); 189 (26); 180 (10); 165 (4); 151 (19); 137 (31); 127 (8); 115 (10); 89 (5); 77 (11); 63 (14).

Análise elementar: Calculado para (C₁₉H₁₅NO₆; Mr = 353,326): C 64,59; H 4,28; N 3,96; Encontrado: C 64,37; H 4,27; N 4,28%.

(E)-4'-Trifluorometil-3-estirilcromona (24q); sólido amarelado (cristalizada em etanol); **p.f.** 206-207°C.

RMN de ¹H: δ = 7,02 (d, 1H, *J* 16,3 Hz, H-α); 7,45 (dt, 1H, *J* 7,8 e 8,0 Hz, H-6); 7,49 (d, 1H, *J* 7,8 Hz, H-8); 7,60 (m, 4H, H-2',3',5',6'); 7,69 (dt, 1H, *J* 7,8 e 1,6 Hz, H-7); 7,76 (d, 1H, *J* 16,3 Hz, H-β); 8,13 (s, 1H, H-2); 8,30 (dd, 1H, *J* 8,0 e 1,6 Hz, H-5).

RMN de ¹³C: δ = 118,1 (C-8); 121,2 (C-3); 121,7 (C-α); 124,1 (C-10); 124,2 (q, *J* 271,8 Hz, CF₃); 125,5 (C-6); 125,6 (q, *J* 3,9 Hz, C-3',5'); 126,3 (C-5); 126,7 (C-2',6'); 129,4 (q, *J* 32,5 Hz, C-4'); 130,4 (C-β); 133,8 (C-7); 140,9 (C-1'); 154,0 (C-2); 155,7 (C-9); 176,6 (C-4).

RMN de ¹⁹F (ref. C₆F₆): δ = -85,5 (s, CF₃).

EM (IE) m/z (int. rel.): 317 [(M+H)⁺, 23]; 316 (M⁺, 100); 315 [(M-H)⁺, 66]; 299 (12); 259 (2); 247 [(M-CF₃)⁺, 12]; 233 (7); 195 (9); 171 (44); 158 (2); 146 (10); 121 (29); 92 (33); 77 (6); 64 (9).

Análise elementar: Calculado para (C₁₈H₁₁O₂F₃; Mr = 316,274): C 68,36; H 3,51; Encontrado: C 68,04; H 3,22%.

(E)-2'-Cloro-3-estirilcromona (44a); sólido amarelado (cristalizada em etanol); **p.f.** 125-126°C.

RMN de ¹H: δ = 7,03 (dd, 1H, *J* 16,4 e 0,5 Hz, H-α); 7,21 (ddd, 1H, *J* 7,5; 7,7 e 1,8 Hz, H-5'); 7,28 (dt, 1H, *J* 7,5 e 1,5 Hz, H-4'); 7,39 (dd, 1H, *J* 7,7 e 1,5 Hz, H-6'); 7,44 (ddd, 1H, *J* 7,6; 7,8 e 0,9 Hz, H-6); 7,49 (dd, 1H, *J* 8,2 e 0,9 Hz, H-8); 7,69 (ddd, 1H, *J* 7,6; 8,2 e 1,7 Hz, H-7); 7,70 (dd, 1H, *J* 7,5 e 1,8 Hz, H-3'); 7,92 (d, 1H, *J* 16,4 Hz, H-β); 8,19 (d, 1H, *J* 0,5 Hz, H-2); 8,32 (dd, 1H, *J* 7,8 e 1,7 Hz, H-5).

RMN de ¹³C: δ = 118,1 (C-8); 121,5 (C-α); 121,8 (C-3); 124,1 (C-10); 125,4 (C-6); 126,3 (C-5); 126,6 (C-3'); 126,9 (C-4'); 127,3 (C-β); 128,9 (C-5'); 129,8 (C-6'); 133,5 (C-2'); 133,6 (C-7); 135,4 (C-1'); 153,2 (C-2); 155,9 (C-9); 176,5 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 282 (M^+ , 12); 281 $[(M-H)^+]$, 4]; 248 (25); 247 $[(M-Cl)^+]$, 100]; 218 (4); 189 (5); 171 (8); 162 (3); 149 (1); 127 (13); 101 (3); 92 (16); 77 (6); 63 (6).

Análise elementar: Calculado para ($C_{17}H_{11}O_2Cl$; $M_r = 282,726$): C 72,22; H 3,92; Encontrado: C 71,99; H 3,63%.

(E)-2'-Nitro-3-estirilcromona (44b); sólido amarelo (cristalizada em etanol); p.f. 194-195°C.

RMN de 1H : $\delta = 7,08$ (dd, 1H, J 16,3 e 0,7 Hz, H- α); 7,43 (ddd, 1H, J 7,9; 7,7 e 1,4 Hz, H-4'); 7,45 (ddd, 1H, J 7,7; 7,8 e 1,0 Hz, H-6); 7,50 (dd, 1H, J 7,9 e 1,0 Hz, H-8); 7,63 (ddd, 1H, J 7,7; 7,5 e 1,4 Hz, H-5'); 7,70 (ddd, 1H, J 7,7; 7,9 e 1,7 Hz, H-7); 7,79 (dd, 1H, J 7,5 e 1,4 Hz, H-6'); 7,91 (d, 1H, J 16,3 Hz, H- β); 7,98 (dd, 1H, J 7,9 e 1,4 Hz, H-3'); 8,22 (d, 1H, J 0,7 Hz, H-2); 8,31 (dd, 1H, J 7,8 e 1,7 Hz, H-5).

RMN de ^{13}C : $\delta = 118,2$ (C-8); 121,5 (C-3); 124,0 (C- α e C-10); 124,8 (C-3'); 125,5 (C-6); 126,0 (C- β); 126,3 (C-5); 128,3 (C-4'); 128,6 (C-6'); 133,0 (C-1'); 133,2 (C-5'); 133,8 (C-7); 147,9 (C-2); 153,4 (C-2'); 156,0 (C-9); 176,3 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 293 (M^+ , 22); 276 $[(M-OH)^+]$, 93]; 264 $[(M-HCO)^+]$, 10]; 248 (59); 247 $[(M-NO_2)^+]$, 38]; 246 (32); 236 (5); 220 (20); 205 (4); 189 (24); 178 (5); 173 (21); 172 (16); 165 (8); 156 (21); 146 (18); 141 (3); 131 (7); 126 (20); 119 (57); 104 (22); 92 (100); 77 (42); 64 (27).

Análise elementar: Calculado para ($C_{17}H_{11}O_4N$; $M_r = 293,279$): C 69,62; H 3,78; N 4,78; Encontrado: C 69,57; H 3,79; N 4,75%.

(E)-2'-Trifluorometil-3-estirilcromona (44c); sólido amarelado (cristalizada em etanol); p.f. 137-138°C.

RMN de 1H : $\delta = 7,03$ (d, 1H, J 16,1 Hz, H- α); 7,37 (dt, 1H, J 7,4 e 7,8 Hz, H-4'); 7,44 (ddd, 1H, J 7,7; 7,8 e 1,0 Hz, H-6); 7,49 (dd, 1H, J 8,1 e 1,0 Hz, H-8); 7,55 (ddd, 1H, J 7,4; 7,6 e 1,3 Hz, H-5'); 7,67 (d, 1H, J 7,6 Hz, H-6'); 7,69 (ddd, 1H, J 8,1; 7,7 e 1,6 Hz, H-7); 7,80 (dd, 1H, J 7,8 e 1,3 Hz, H-3'); 7,87 (dq, 1H, J 16,1 e 2,4 Hz, H- β); 8,17 (d, 1H, J 0,6 Hz, H-2); 8,30 (dd, 1H, J 7,8 e 1,6 Hz, H-5).

RMN de ^{13}C : $\delta = 118,1$ (C-8); 122,5 (C-3); 122,5 (q, J 273,9 Hz, CF_3); 123,0 (C- α); 124,1 (C-10); 125,4 (C-6); 125,9 (q, J 5,7 Hz, C- β); 126,3 (C-5); 127,0 (q, J 2,2 Hz, C-3'); 127,1

(C-6'); 127,5 (C-4'); 127,6 (q, J 29,8 Hz, C-2'); 131,9 (C-5'); 133,7 (C-7); 136,3 (q, J 1,7 Hz, C-1'); 153,3 (C-2); 155,9 (C-9); 176,5 (C-4).

RMN de ^{19}F (ref. C_6F_6): δ = -82,9 (s, CF_3).

EM (IE) m/z (int. rel.): 317 $[(\text{M}+\text{H})^+, 22]$; 316 $(\text{M}^+, 100)$; 315 $[(\text{M}-\text{H})^+, 35]$; 299 $[(\text{M}-\text{OH})^+, 6]$; 295 (7); 287 $[(\text{M}-\text{HCO})^+, 3]$; 277 (5); 247 $[(\text{M}-\text{CF}_3)^+, 14]$; 238 (3); 218 (11); 196 (4); 195 (8); 189 (3); 177 (4); 171 (95); 157 (5); 148 (12); 127 (4); 120 (25); 104 (4); 92 (45); 77 (9); 64 (14).

Análise elementar: Calculado para $(\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{F}_3)$; $\text{Mr} = 316,274$: C 68,36; H 3,51; Encontrado: C 68,66; H 3,53 %.

4.4.3. Síntese de (*E*)-6-cloro- e 6-metil-3-estirilcromonas pela condensação de Knoevenagel de 3-formilcromonas com o ácido fenilmalónico

Sob irradiação com microondas: A uma solução da 3-formilcromona apropriada (**8**; **45a,b**) (0,48 mmol) em piridina seca (15 ml) adicionou-se ácido fenilmalónico (**46**) (0,22 g; 1,20 mmol) e *tert*-butóxido de potássio (0,081 g; 0,72 mmol). A mistura foi irradiada a 180°C durante uma hora não excedendo a potência de 800 W. Após este período verteu-se a mistura reaccional sobre água e gelo e acidificou-se a pH 2 com uma solução de ácido clorídrico a 20%. O precipitado formado foi filtrado, lavado com água e purificado através de cromatografia em camada fina usando diclorometano como eluente. O composto isolado foi cristalizado em etanol. Deste modo foram obtidas as (*E*)-3-estirilcromonas (**24a e 47a,b**) com bons rendimentos (**24a**, 78%; **47a**, 73%; **47b**, 92%).

(*E*)-6-Cloro-3-estirilcromona (47a**):** sólido amarelo (cristalizada em etanol); p.f. 200-201°C.

RMN de ^1H : δ = 6,96 (dd, 1H, J 16,2 e 0,6 Hz, H- α); 7,28 (dd, 1H, J 7,1 e 1,4 Hz, H-4'); 7,36 (dt, 2H, J 8,5 e 7,1 Hz, H-3',5'); 7,44 (d, 1H, J 8,9 Hz, H-8); 7,53 (dd, 2H, J 8,5 e 1,4 Hz, H-2',6'); 7,61 (dd, 1H, J 8,9 e 2,6 Hz, H-7); 7,61 (d, 1H, J 16,2 Hz, H- β); 8,12 (d, 1H, J 0,6 Hz, H-2); 8,26 (d, 1H, J 2,6 Hz, H-5).

RMN de ^{13}C : δ = 118,5 (C- α); 119,8 (C-8); 121,9 (C-3); 125,0 (C-10); 125,6 (C-5); 126,6 (C-2',6'); 128,0 (C-4'); 128,7 (C-3',5'); 131,2 (C-6); 132,1 (C- β); 133,8 (C-7); 137,1 (C-1'); 153,0 (C-2); 154,1 (C-9); 175,4 (C-4).

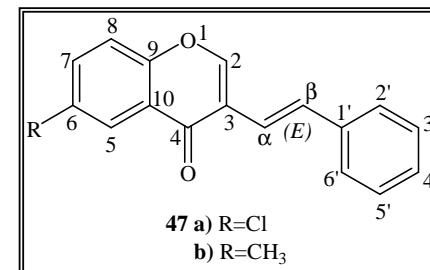
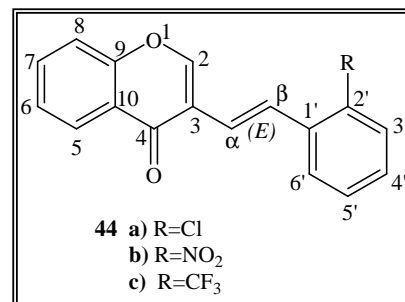
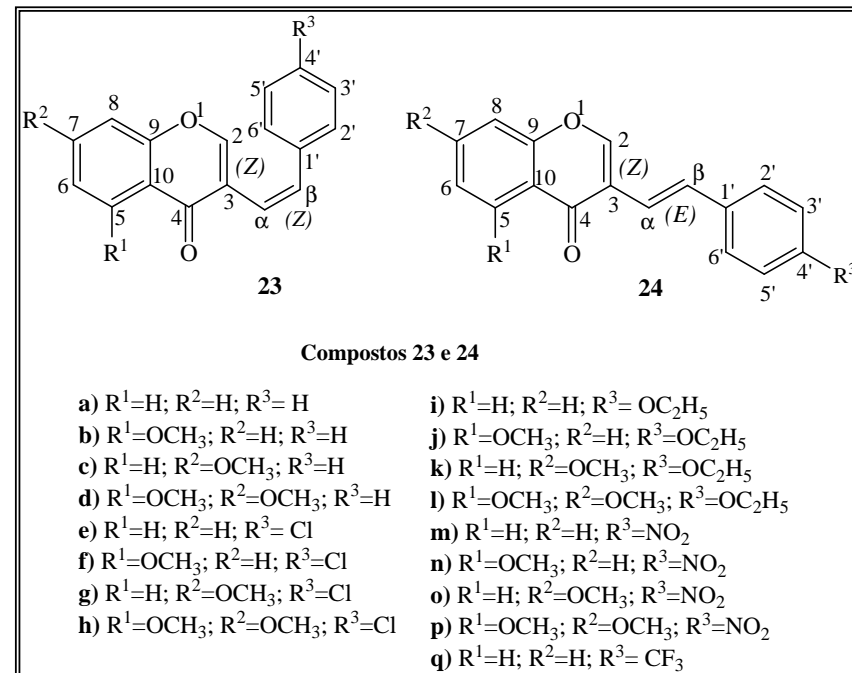
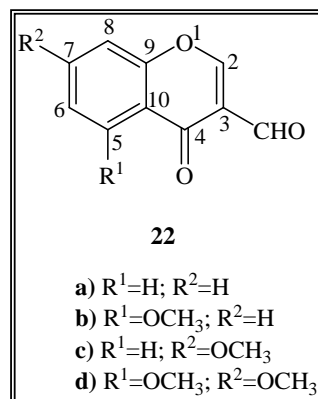
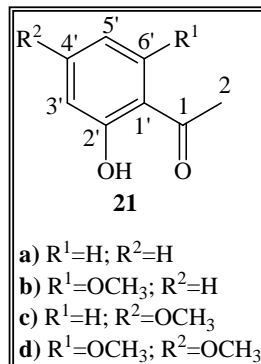
EM (IE) m/z (int. rel.): 282 (M^+ , 100); 281 $[(\text{M-H})^+]$, 80]; 265 $[(\text{M-OH})^+]$, 20]; 253 $[(\text{M-HCO})^+]$, 10]; 222 (11); 205 (31); 189 (14); 165 (4); 155 (26); 154 (9); 141 (8); 128 (81); 127 (31); 126 (20); 115 (10); 102 (17); 91 (11); 77 (14); 63 (22).

Análise elementar: Calculado para ($\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Cl}$; $\text{Mr} = 282,726$): C 72,22; H 3,92; Encontrado: C 72,18; H 4,17%.

(E)-6-Metil-3-estirilcromona (47b); sólido amarelo (cristalizada em etanol);
p.f. 149-151°C (Lit.: 151-152°C).²⁷

A caracterização estrutural do composto **(47b)** não é apresentada neste trabalho uma vez que já se encontra descrita na literatura.²⁷

ANEXO 1



5. Bibliografia

1. G. P. Ellis, “*Chromenes, Chromanones and Chromones*”, Ed. G. P. Ellis, John Wiley & Sons, Nova Iorque, **1977**.
2. a) A. M. S. Silva, D. C. G. A. Pinto, J. A. S. Cavaleiro, A. Levai, T. Patonay, *Arkivoc*, **2004**, VII, 106. b) B. K. Karale, V. P. Chavan, R. V. Hangarge, A. S. Mane, C. H. Gill e M. S. Shingare, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **2001**, 11, 81.
3. N. Saito, J. Cheng, M. Ichimura, M. Yokoi, Y. Abe, T. Honda, *Phytochemistry*, **1994**, 35, 355.
4. J. B. Harborne, C. A. Williams, K. L. Wilson, *Phytochemistry*, **1985**, 24, 751.
5. P. W. Paré, C. F. Mischke, R. Edwards, H. A. Dixon, T. J. Mabry, *Phytochemistry*, **1992**, 31, 149.
6. A. Alfatafta, C. A. Mullin, *Phytochemistry*, **1992**, 31, 4109.
7. Q. Liu, K. R. Markam, P. W. Paré, R. A. Dixon, T. J. Mabry, *Phytochemistry*, **1995**, 32, 925.
8. H. E. Westenburg, K. J. Lee, S. K. Lee, H. H. S. Fong, R. B. Van Breemen, J. M. Pezzuto, A. D. Kinghorn, *J. Nat. Prod.*, **2000**, 63, 1696.
9. Alta-ur-Rahman, M. I. Choudhary, S. Hayat, A. M. Khan, A. Ahmed, *Chem. Pharm. Bull.*, **2001**, 49, 105.
10. A. Boumendjel, *Curr. Med. Chem.*, **2003**, 10, 2621.
11. E. Wollenweber, M. Jay, “*The Flavonoids – Advances in Research Since 1980*”, Ed. J. B. Harborne, Chapman & Hall, Londres, **1988**, p. 233.
12. G. Doria, C. Romeo, A. Forgione, P. Sberze, N. Tibolla, M.L. Corno, G. Cruzzola, G. Cadelli, *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, **1979**, 14, 347.
13. W. H. Gerwick, A. Lopez, G. D. Van Duyne, J. Clardy, W. Ortiz, A. Baez, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 1979.
14. W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.*, **1989**, 52, 252.
15. J. D. Brion, G. Lebaut, F. Zammattio, A. Pierre, G. Atassi, L. Belachmi, *Eur. Pat. Appl. EP 454,587*, **1991**; *Chem. Abstr.* **1992**, 116, 106092K.
16. N. Desideri, C. Conti, F. Mastropaolo, *Antiviral Chem. Chemother.*, **2000**, 11, 373.
17. F. Peixoto, A. I. R. N. A. Barros, A. M. S. Silva, *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, **2002**, 16, 220.

18. E. Fernandes, M. Carvalho, F. Carvalho, A. M. S. Silva, C. M. M. Santos, D. C. G. A. Pinto, J. A. S. Cavaleiro, M. L. Bastos, *Arch. Toxicol.*, **2003**, 77, 500.
19. P. Filipe, A. M. S. Silva, P. Morlière, C. M. Brito, L. K. Patterson, G. L. Hug, J. N. Silva, J. A. S. Cavaleiro, J. C. Mazière, J. P. Freitas, R. Santos, *Biochem. Pharmacol.*, **2004**, 67, 2207.
20. B. Reddy, G. L. D. Krupadanam, *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, 33, 1561.
21. G. Atassi, P. Briet, J. J. Berthelon, F. Collonges, *Eur. J. Med. Chem.*, **1985**, 20, 393.
22. W. A. Price, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, *Heterocycles*, **1993**, 36, 2601.
23. B. K. Karale, C. H. Gill; M. S. Shingare, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **2003**, 12, 267.
24. S. G. Davies, B. E. Mobbs, C. J. Goodwin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1987**, 2597.
25. R. Alonso, A. Brossi, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 735.
26. A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, J. Elguero, *Liebigs Ann./ Recueil.*, **1997**, 2065.
27. A. Sandulache, A. M. S. Silva, D. C. G. A. Pinto, J. A. S. Cavaleiro, L. M. P. M. Almeida, *New J. Chem.*, **2003**, 27, 1592.
28. A. M. S. Silva, “*Tese de Doutoramento*”, Universidade de Aveiro, **1993**, Cap. A₁ ao Cap. A₇ e Cap. B₂.
29. O. Prakash, *Aldrichimica Acta*, **1995**, 28, 63.
30. D. C. G. A. Pinto, A. Vasas, A. M.S. Silva, T. Patonay, J. A. S. Cavaleiro, Comunicação em poster PO-77, “11th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry”, 28 de Agosto a 1 de Setembro **2005**, Brno, República Checa.
31. a) G. Sabitha, *Aldrichimica Acta*, **1996**, 29, 15; b) A. Nohara, T. Umetani, Y. Sanno, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 22, 1995. c) A. Nohara, T. Umetani, Y. Sanno, *Tetrahedron*, **1974**, 30, 3553. d) A. Vilsmeier, A. Haack, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, 60, 119.
32. S. A. Sonawane, V. P. Chavan, M. S. Shingare, B. K. Karale, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **2002**, 12, 65.
33. B. K. Karale, V. P. Chavan, R. V. Hangarge, A. S. Mane, C. H. Gill, M. S. Shingare, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **2001**, 10, 233.
34. V. Lokshin, A. Heynderickx, A. Samat, G. Pèpe, R. Guglielmetti, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 6761.
35. V. L. M. Silva, A. M. S. Silva, D. C. G. A. Pinto, J. A. S. Cavaleiro, T. Patonay, *Synlett*, **2004**, 15, 2717.

-
36. H. Stankovičová, M. Lácová, A. Gáplovský, J. Chovancová, N. Prónayová, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 3455.
37. G. Martin, M. Martin, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1962**, 1989.
38. K. C. Rajanna, F. Solomon, M. M. Ali, P. K. Saiprakash, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 3669.
39. C. M. Marson, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 3659.
40. M. –R. Maheas, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1962**, 1989.
41. R. N. Khanna, T. R. Seshadri, *Indian J. Chem.*, **1963**, 1, 385.
42. A. Sandulache, “*Tese de Doutorado*”, Universidade de Aveiro, **2001**, Cap.2 e Cap.3.
43. M. –R. Maheas, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1962**, 1989.
44. O. I. Kolodiazhnyi, “*Phosphorus Ylides*”, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**, Cap.6.
45. S. Marumoto, H. Kogen, S. Naruto, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 7145.
46. K. Hayashi, T. Shinada, K. Sakaguchi, M. Horikawa, Y. Ohfuné, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 7091.
47. A. Hercourt, M. Le Corre, *Tetrahedron*, **1981**, 37, 2867.
48. W. Flitsch, H. Peters, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 15, 1161.
49. P. J. Murphy, S. E. Lee, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1999**, 3049.
50. N. Hussain, D. O. Morgan, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 4487.
51. C. J. Auken, F. J. Leeper, A. R. Battersby, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1997**, 2099.
52. E. G. Kiekens, H. J. Martens, *Arch. Pharm.*, **1995**, 328, 99.
53. a) H. Takeno, M. Hashimoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1981**, 282. b) H. Takeno, M. Hashimoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1981**, 474.
54. J. March, “*Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*”, John Wiley & Sons, Nova Iorque, **1992**, p. 956.
55. E. Vedejs, C. F. Marth, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 3948.
56. E. Vedejs, C. F. Marth, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 3905.

Capítulo 2

Síntese de 4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis

1. Introdução	91
1.1. Ocorrência natural de pirazóis.....	92
1.2. Métodos de síntese de pirazóis.....	94
1.3. Nomenclatura de pirazóis.....	104
2. Síntese de (Z)- e (E)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis a partir de (Z)- e (E)-3-estirilcromonas	106
2.1. Introdução	106
2.2. Reacção de (Z)- e (E)-3-estirilcromonas com o hidrato de hidrazina.....	111
2.3. Mecanismo da reacção de síntese de pirazóis a partir de 3-estirilcromonas.....	112
3. Caracterização estrutural de (Z)- e (E)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis	116
3.1. Caracterização por RMN.....	116
3.2. Caracterização por espectrometria de massa	132
4. Procedimento Experimental.....	136
4.1. Reagentes, solventes, sílicas e equipamento utilizados	136
4.2. Síntese de (Z)- e (E)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis	136
Anexo 2.....	153
5. Bibliografia.....	155

Síntese de 4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis

1. Introdução

Os pirazóis são constituídos por um anel heterocíclico de 5 lados contendo três átomos de carbono e dois átomos de azoto em posições adjacentes.¹ De entre os compostos heterocíclicos contendo átomos de azoto na sua estrutura e que apresentam anéis de cinco lados, os pirazóis são, provavelmente, os que têm recebido mais atenção por parte dos químicos orgânicos.¹ Este grande interesse pelos pirazóis deve-se aos vários estudos que estes compostos permitem efectuar, quer seja ao nível da sua estrutura e geometria molecular, quer ao nível da sua reactividade em síntese orgânica ou mesmo ao nível das aplicações em diversas áreas tais como a indústria, a agricultura ou a medicina. Muitas referências bibliográficas sobre pirazóis reportam estudos sobre caracterização estrutural, tautomeria e isomeria,^{1,2} o uso destes compostos como ligandos em química organometálica e a síntese de novos derivados bioactivos, entre outros.² Podem referir-se como exemplos de aplicações destes compostos o uso como agentes analgésicos, anti-inflamatórios, antipiréticos, hipoglicémicos, sedativos hipnóticos, herbicidas, insecticidas, bactericidas, termicidas (por exemplo o fipronil é um fenilpirazol desenvolvido pela Bayer Cropscience),³ fotoestabilizadores, reguladores do crescimento de plantas, ou mesmo como precursores na preparação de polímeros.^{2,4-7}

É no campo da medicina que a aplicação dos pirazóis se destaca. De facto, algumas das drogas mais recentes com larga utilização são derivados de pirazóis, como por exemplo o sildenafil (Viagra)⁸ e o celecoxib (Celebrex)⁹ são medicamentos comercializados pela Pfizer, entre muitos outros. Atendendo à diversidade de estruturas destes compostos é comum agrupá-los de acordo com o seu modo de acção:

- agentes que actuam ao nível do sistema nervoso central (agentes antidepressivos, antipsicóticos, ansiolíticos, sedativos, hipnóticos, anticonvulsivos, analgésicos, medicamentos anti-Parkinson e anti-Alzheimer);^{2,10-14}
- agentes farmacodinâmicos (agentes antiarrítmicos, vasodilatadores, anti-hipertensivos, diuréticos, anti-trombóticos, antialérgicos, anti-histamínicos;

medicamentos usados no tratamento de doenças respiratórias, doenças do sistema urogenital e doenças de pele, em particular a psoríase);^{2,10,15,16}

➤ medicamentos usados no tratamento de doenças metabólicas e funções endócrinas (agentes anti-inflamatórios, antiartríticos, hipoglicémicos, hipolipidémicos, anti-obesidade, hormonas peptídicas e esteróides);^{2,10,12, 17,18}

➤ agentes quimioterapêuticos (medicamentos usados no tratamento do cancro, tumores, agentes imunossupressores e imunoestimulantes, antivirais, antibacterianos, antiparasitas, antiprotozoários e fungicidas).^{10,19-29}

Na indústria de polímeros, os pirazóis têm vindo a ser incorporados em estruturas poliméricas dando origem a materiais termicamente mais estáveis.¹ Os pirazóis são também usados como corantes, e neste caso encontram-se aplicações na coloração de tecidos, em alimentos, em cosméticos e em fotografias.¹

As pirazolinas, di-hidropirazóis que por vezes são intermediários na síntese de pirazóis, apresentam também aplicações importantes, por exemplo como agentes químicos de branqueamento, como substâncias fluorescentes e luminescentes e na indústria de filmes cinematográficos.¹ Existem também referências bibliográficas à actividade biológica das pirazolinas, nomeadamente como agentes anti-inflamatórios e anti-hipertensivos.^{1,2,10}

Todos estes exemplos evidenciam a importância dos pirazóis na agricultura como biocidas, em diversas áreas da indústria e sobretudo na indústria farmacêutica onde os resultados já obtidos são um estímulo ao desenvolvimento de novos derivados biologicamente activos e, se possível, menos tóxicos para o homem. Como consequência têm sido efectuados estudos de estrutura - reactividade e desenvolvidas novas rotas de síntese para estes compostos.

1.1. Ocorrência natural de pirazóis

É muito raro encontrar na natureza compostos do tipo pirazol. Contudo existem algumas referências bibliográficas à sua presença em extractos naturais. Em 1954 foi identificado por investigadores Japoneses, o primeiro derivado natural o 3-nonil-1H-pirazol (**I**). Este composto foi isolado a partir da *Houttuynia Cordata* (uma planta da

família “piperáceas”, típica da Ásia tropical) e apresentava propriedades antimicrobianas.^{30,31} Posteriormente foi identificado um aminoácido contendo um núcleo pirazólico, o *levo-β*-(1-pirazolil)alanina (**II**), o qual foi isolado a partir da planta *Citrullus Vulgaris*.³²⁻³⁴ O 4-fenil-1,5-trimetileno-1*H*-pirazol (**III**) foi obtido a partir das raízes da planta medicinal Indiana *Withania sonnifera* Dun.³⁵ Alguns bolores são também responsáveis pela ocorrência de pirazóis na natureza. É o caso da espécie *Streptomyces candidus* que produz a pirazofurina (**IV**), um composto que possui propriedades antifúngicas e antivirais, e o antibiótico formicina A (**V**).^{10,32} Mais recentemente, a identificação da tedanolida, um agente antineoplásico muito eficaz isolado a partir da esponja *Tedania ignis*, levou os investigadores a estudar uma outra esponja da mesma família, a *Tedania anhelans* (família Tedanidae, ordem Poecilosclerida). Da análise do extracto de metanol desta esponja foram isolados e purificados dois ácidos heteroaromáticos contendo um núcleo do tipo pirazol (**VI**) e (**VII**).³³ Nas sementes do melão, uma planta do género *Cucumis* (*Cucumis melon*), foram encontrados compostos do tipo pirazol, abundantes sobretudo em plantas jovens. Estes compostos surgem incorporados na *β*-pirazolilalanina (**II**) ou na forma do pirazol livre e parecem exibir uma função aficida.³⁴ O 3,4,5-tribromo-1*H*-pirazol (**VIII**) foi identificado em extractos lipofílicos de ovos de três moluscos murenídeos. A figura 17 apresenta as estruturas destes compostos do tipo pirazol de ocorrência natural.³⁶

É curioso e ao mesmo tempo intrigante comparar a raridade com que ocorrem na natureza compostos contendo o núcleo pirazol na sua estrutura com a larga variedade de compostos contendo o núcleo imidazol, sendo estes dois compostos isómeros um do outro. Do ponto de vista bioquímico, a ocorrência natural de pirazóis leva-nos a colocar a questão: Como se formam as ligações heterocíclicas N-N na natureza? Alguns autores admitem que a unidade 1,3-diaminopropano deva ser o precursor do núcleo pirazólico em produtos naturais.³²

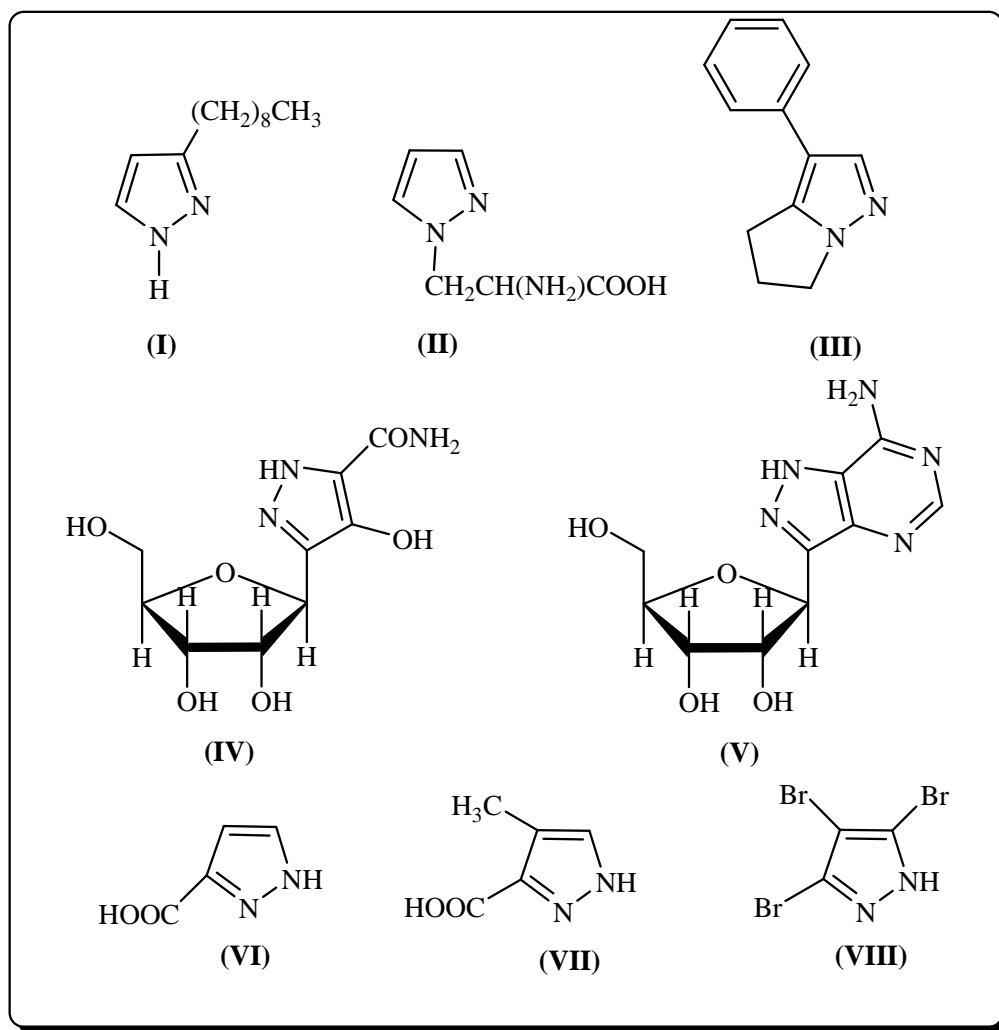


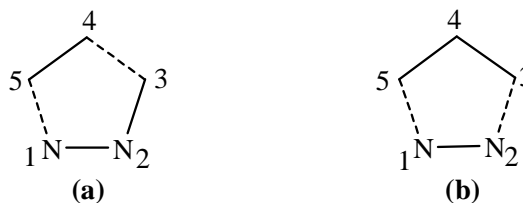
Figura 17 – Estruturas de alguns derivados naturais de pirazóis.

1.2. Métodos de síntese de pirazóis

É comum subdividir os métodos clássicos de síntese de pirazóis em dois tipos. Um deles consiste na transformação de compostos heterocíclicos e o outro consiste em reacções de ciclização. Neste segundo método é ainda usual subdividir as vias de síntese de acordo com quais das cinco ligações do pirazol se formam.¹ No entanto, a maioria dos casos são vias de síntese muito específicas e a sua aplicabilidade na síntese de 3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis, compostos do tipo dos que se pretende sintetizar, não é viável.

As duas principais vias de síntese do anel pirazólico e que podem ser aplicadas na síntese de todo o tipo de pirazóis, são as que envolvem reacções com formação de ligações

N1-C5 e C3-C4 (a), ou N1-C5 e N2-C3 (b), (**Esquema 27**).



Esquema 27

A formação do primeiro tipo de ligações [**Esquema (27) – estrutura (a)**] deriva de reacções de cicloadição de diazoalcanos com acetilenos. Um exemplo deste tipo de ciclização envolve a reacção entre derivados do acetileno e o diazometano. Outro tipo de reacção que dá origem à formação destas ligações, é a reacção de adição de ésteres diazoacéticos, diazoacetonas, ou diacetildiazometano a compostos 1,3-dicarbonílicos.¹

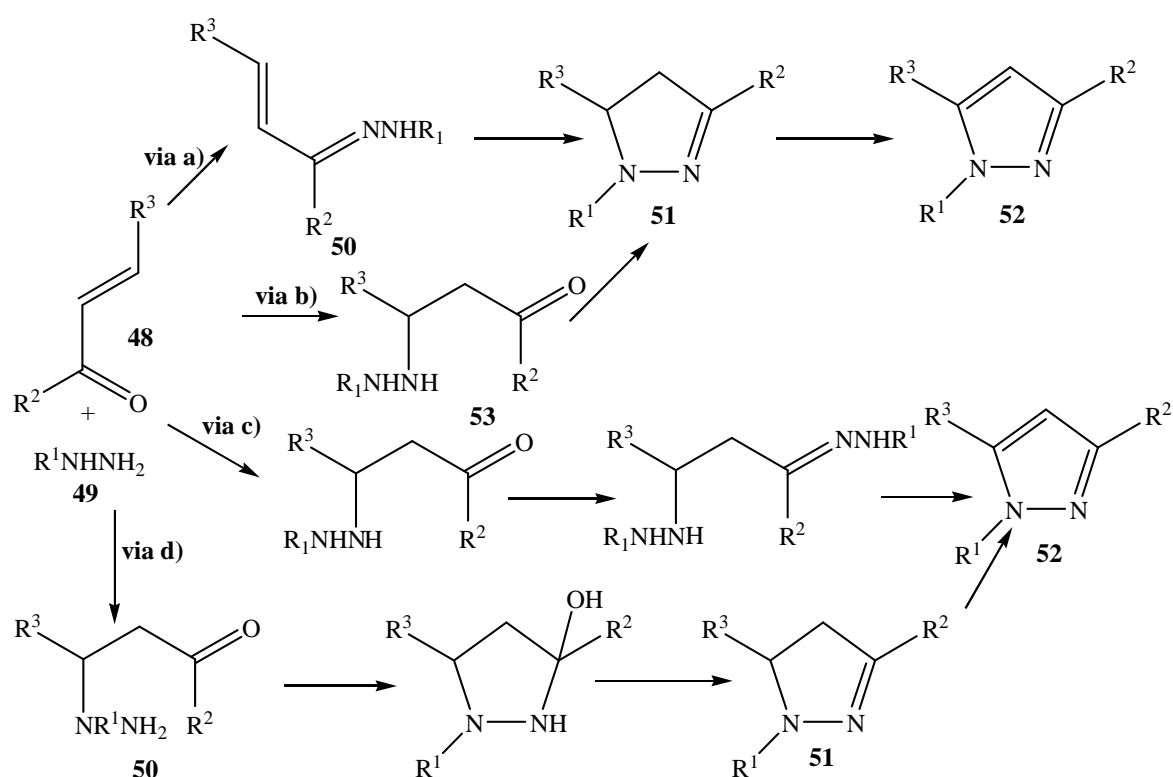
Na formação do segundo tipo de ligações [**Esquema (27) – estrutura (b)**] encontram-se as reacções de adição de hidrazinas e compostos 1,3-dicarbonílicos ou compostos carbonílicos α,β -insaturados, sendo esta considerada uma via convencional de síntese de pirazóis.¹

Seguidamente iremos referir resumidamente, alguns métodos de síntese de pirazóis. Os exemplos citados são apenas uma pequena parte da informação que pode ser encontrada na literatura.²

1.2.1. Reacção de compostos carbonílicos α,β -insaturados com hidrazinas

Segundo a literatura^{1,2,37} a reacção de compostos carbonílicos α,β -insaturados (**48**) com hidrazinas (**49**) envolve numa primeira etapa a formação da hidrazona (**50**), que em seguida cicliza formando a pirazolina (**51**), a qual posteriormente aromatiza espontaneamente, originando o pirazol pretendido (**52**) [**Esquema 28, via a**]. O uso deste método na síntese de pirazóis resulta na maioria dos casos na formação de uma mistura de isómeros ($R_1 \neq H$), uma vez que há uma competição directa entre o processo que leva à formação da hidrazona (**50**) através de uma adição 1,2, [**Esquema 28, via a**] e aquele onde ocorre preliminarmente uma adição de Michael da hidrazina à posição β -carbonílica

deficiente em electrões com formação de **(53)** [Esquema 28, via b)]. A sequência reaccional mais favorável é difícil de prever, estando dependente de vários factores, como sejam a natureza das moléculas envolvidas, o solvente e a temperatura. Kenny e Robinson³⁸ estudaram a reacção entre compostos carbonílicos α,β -insaturados (**48**, $R^2=R^3=Ph$) e a hidrazina monossustituída (**49**, $R^1=Ph$). Com base na identificação dos produtos e dos intermediários da reacção por RMN de ^{13}C concluíram que a via mecanística mais provável para a formação do pirazol (**52**) é a que envolve uma adição de Michael à posição β -carbonílica, por ser esta a mais reactiva [Esquema 28, via d)].

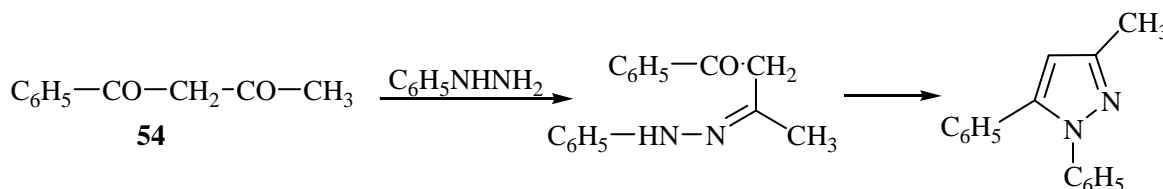


Esquema 28

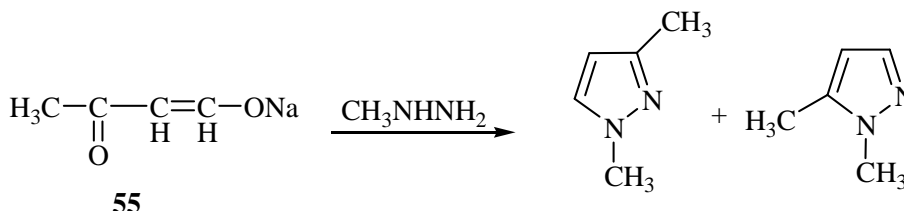
Independentemente da via proposta para a formação de pirazóis, frequentemente a reacção entre compostos carbonílicos α,β -insaturados e hidrazina pára na forma de pirazolina (**51**). A transformação das pirazolinas em pirazóis também torna este método pouco cómodo, devido ao facto das pirazolinas serem compostos altamente instáveis e algumas delas facilmente inflamáveis à temperatura ambiente.³⁹

1.2.2. Reacção de compostos β -dicarbonílicos e seus derivados funcionais com hidrazinas

A reacção de compostos β -dicarbonílicos (**54**) e seus derivados (éteres, enol-éteres, acetais, enaminas, etc.) com hidrazinas é o método mais usado para a obtenção de pirazóis. Apenas um isómero é obtido se o composto β -dicarbonílico for simétrico (**Esquema 29**) ou a hidrazina não substituída, caso contrário poderá ocorrer a formação de isómeros (**Esquema 30**).⁴⁰ Por vezes não é fácil afirmar com clareza qual dos isómeros se obteve e propor a estrutura correcta. No entanto a benzoilacetona (**54**) reage com a fenil-hidrazina dando origem à monofenil-hidrazona. Por aquecimento ou tratamento com ácido clorídrico em piridina a fenil-hidrazona é convertida no pirazol sendo este o único produto da reacção. Tal como no caso de outras β -dicetonas não se forma a bisfenil-hidrazona.



Esquema 29



Esquema 30

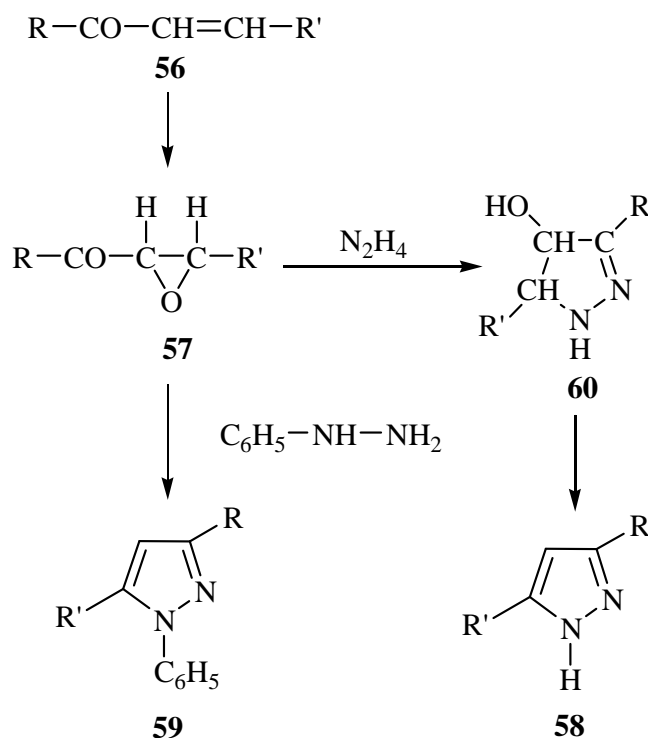
A reacção de hidrazinas com β -cetoaldeídos (α -hidroximetilenocetonas) parece ser mais complexa do que a reacção com a β -dicetona. Geralmente, a reacção decorre em duas etapas, envolvendo a primeira a formação de hidrazonas que posteriormente sofrem ciclização, convertendo-se nos correspondentes pirazóis isómeros, os quais são obtidos em diferentes proporções dependendo dos substituintes e das condições da reacção. Constitui uma excepção, a reacção da *p*-nitrofenil-hidrazina com a hidroximetilenoacetofenona, que conduz à formação de apenas um isómero, o 1-*p*-nitrofenil-5-fenil-1*H*-pirazol.^{2b}

Vários estudos têm sido feitos com vista a desenvolver métodos de síntese selectiva de um dos dois possíveis isómeros do pirazol. Esses métodos baseiam-se na utilização de

derivados funcionais de compostos β -dicarbonílicos como reagentes de partida. Desses derivados, os mais utilizados são os acetais de β -cetoaldeídos, alcoxialcenos, enol-éteres, enaminas e β -clorovinilcetonas e vários factores poderão determinar a formação de um e/ou outro dos isómeros possíveis.^{2a}

1.2.3. Síntese a partir de epóxidos de cetonas α,β -insaturadas

As cetonas α,β -insaturadas (**56**), podem ser transformadas nos epóxidos (**57**) que reagem com a hidrazina e a fenil-hidrazina dando origem aos pirazóis (**58**) e (**59**) (**Esquema 31**). Na reacção com a hidrazina, dependendo das condições reaccionais, é possível que ocorra a formação de 4-hidroxipirazolinas (**60**), que posteriormente são convertidas em pirazóis por tratamento com ácido acético ou com soluções alcoólicas alcalinas. Na reacção com a fenil-hidrazina obtêm-se directamente os 1-fenil-1H-pirazóis.^{2b}



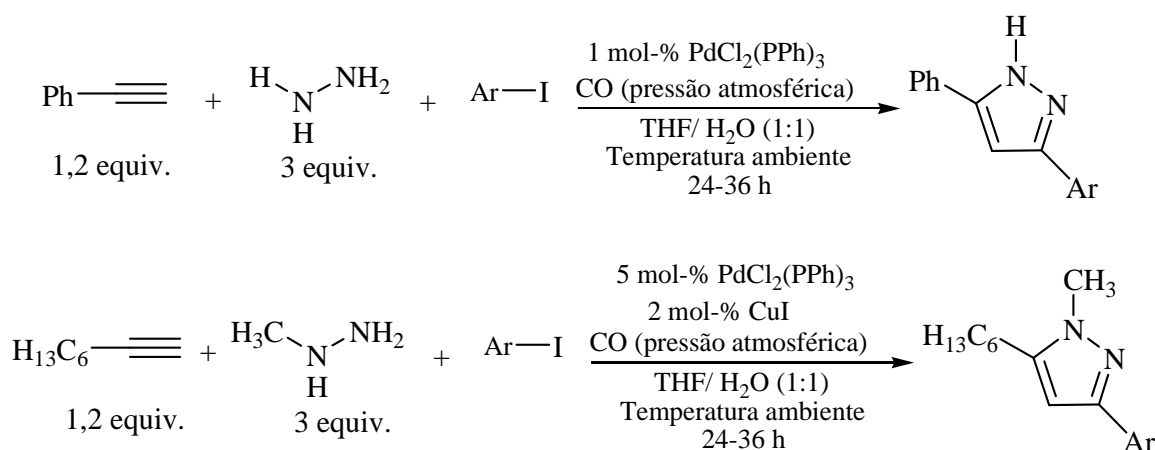
Esquema 31

1.2.4. Síntese a partir de compostos carbonílicos acetilénicos

A síntese de pirazóis a partir de compostos carbonílicos acetilénicos não é um método muito utilizado uma vez que os reagentes de partida não são fáceis de sintetizar. A

reacção destes compostos com a hidrazina não substituída origina directamente o pirazol. Em contrapartida, na reacção com hidrazina substituída pode ocorrer a formação de dois isómeros do pirazol.^{2b}

Na literatura mais recente encontra-se descrita a síntese de pirazóis através de uma reacção de acoplamento entre um alcino terminal, uma hidrazina e um iodeto de arilo, reacção esta catalisada por paládio e que é efectuada à pressão atmosférica, na presença de monóxido de carbono (**Esquema 32**).⁴¹

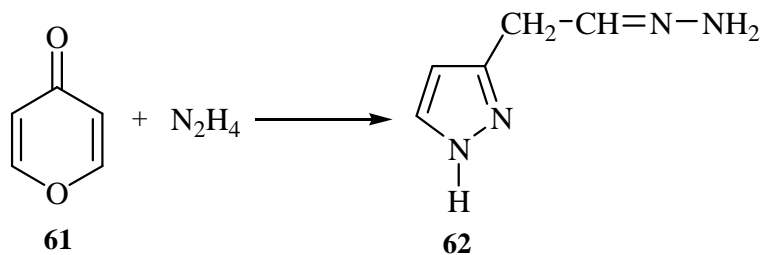


Esquema 32

1.2.5. Síntese a partir de vários compostos heterocíclicos por reacção com derivados de hidrazina

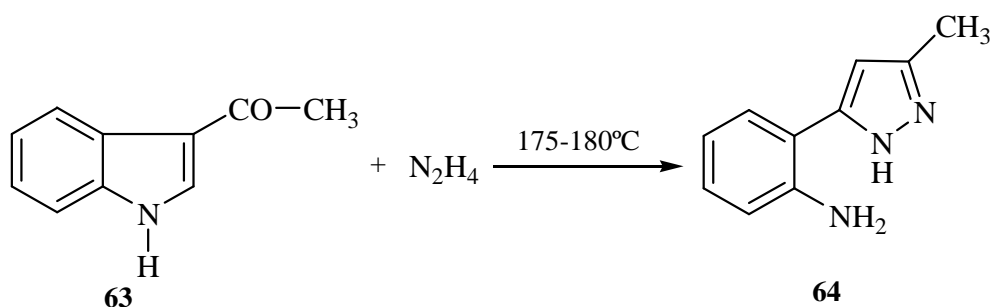
Esta via sintética constitui um dos métodos mais comuns de síntese de pirazóis e requer como reagente de partida um composto heterocíclico contendo um grupo capaz de reagir como um grupo 1,3-dicarbonílico. As cromonas, por exemplo, satisfazem este requisito, assim como as 4-hidroxiquinolinas, as γ -pironas, as tiazinas, os β -acil-indóis, os β -acilfuranos e os isoxazóis. A reacção de cromonas com a hidrazina e seus derivados será referida mais adiante com algum detalhe. Agora interessa referir brevemente o comportamento de outros compostos heterocíclicos na presença de hidrazina.

A reacção da hidrazina com γ -pironas (**61**) dá origem a 1H-pirazóis com uma cadeia lateral na posição 3 (**62**) (**Esquema 33**).^{2b}



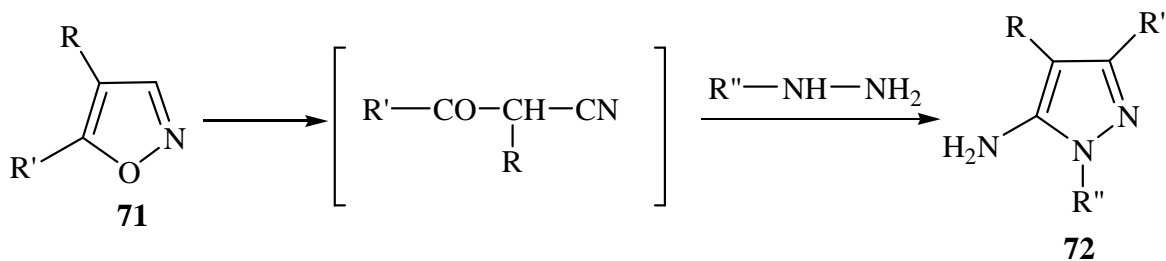
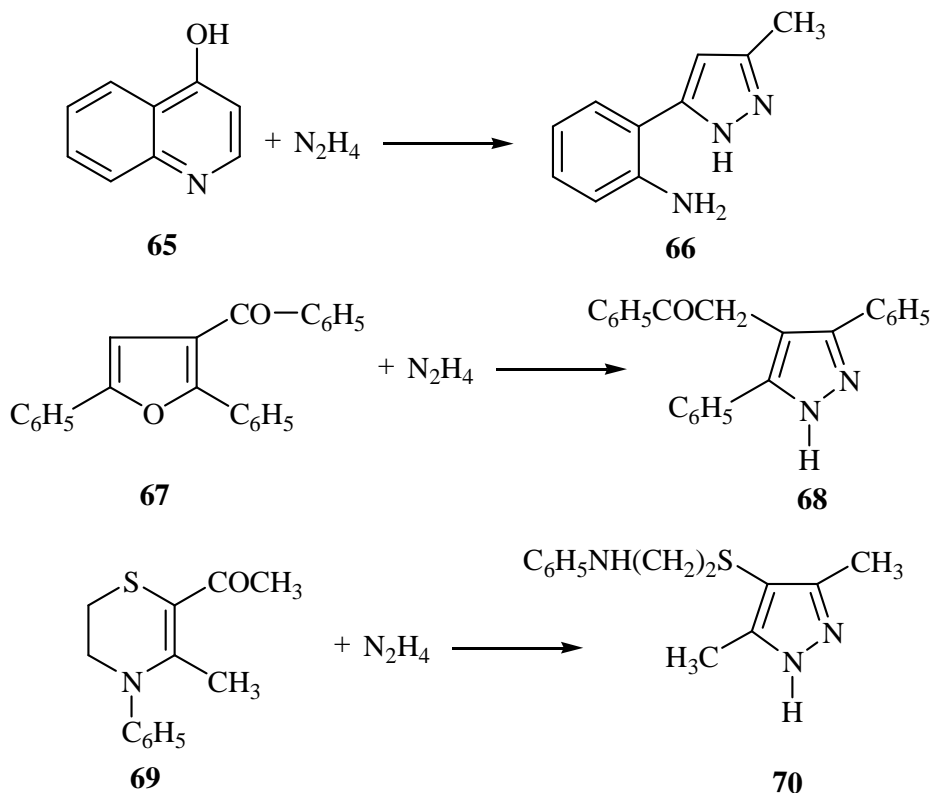
Esquema 33

O tratamento de β -acil-indóis (63) com hidrazina a quente origina 1H-pirazóis com um grupo *o*-aminofenilo como substituinte na posição 5 (64) (Esquema 34).^{2b} Encontram-se referências sobre outras reacções deste tipo, como por exemplo temos o caso das 4-hidroxiquinolinas (65), β -acilfuranos (67) e tiazinas (69), que reagem com a hidrazina dando origem aos respectivos 1H-pirazóis (66), (68) e (70).^{2b} Nestas reacções, a utilização de uma hidrazina substituída pode conduzir à formação de isómeros (Esquema 35).^{2b}

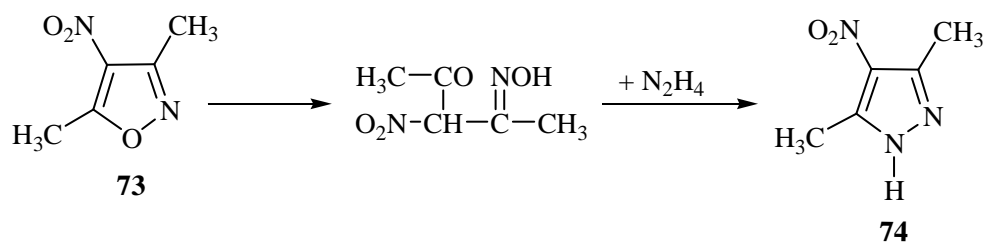


Esquema 34

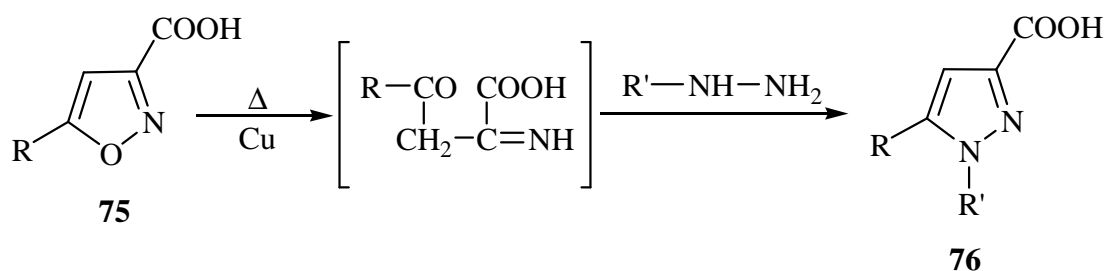
A reacção entre isoxazóis e hidrazinas implica a clivagem do anel e pode seguir diferentes vias, dependendo da natureza e posição dos substituintes presentes nesse anel. Os isoxazóis que apresentam a posição 3 não substituída (71) são clivados facilmente em meio básico, convertendo-se em β -cetonitrilos que reagem com a hidrazina originando 5-aminopirazóis (72) (Esquema 36). Em alguns casos o isoxazol é tratado com metóxido de sódio num primeiro passo, em que ocorre a abertura do anel, e só posteriormente é feita a adição da hidrazina. Esta modificação proporciona melhores rendimentos na síntese de aminopirazóis.^{2b}



Os isoxazóis 3,5-dissubstituídos (**73**) e que possuem um grupo nitro na posição 4, são convertidos directamente no correspondente 4-nitro-1*H*-pirazol (**74**) na presença de hidrazina e com aquecimento (**Esquema 37**).^{2b}



Os ácidos isoxazóis-3-carboxílicos reagem com a fenil-hidrazina de modo muito semelhante aos isoxazóis que possuem a posição 3 livre. O primeiro passo da reacção corresponde a uma descarboxilação que ocorre por acção do calor, seguido da clivagem do anel, com formação do β -cetonitrilo que em seguida reage com a fenil-hidrazina, convertendo-se no aminopirazol. A reacção origina somente um isómero que resulta do ataque pelo grupo amino primário da fenil-hidrazina, o mais nucleófilo, ao grupo carbonilo do β -cetonitrilo dado que este centro é o mais reactivo. Contudo, quando o isoxazol (**75**) reage com a fenil-hidrazina (ou hidrazina), com aquecimento e na presença de cobre, obtêm-se os correspondentes ácidos 1*H*-pirazol-3-carboxílicos (**76**). A interpretação deste facto envolve uma clivagem redutiva do anel do isoxazol entre as posições 1 e 2, na presença de cobre, com formação de um intermediário do tipo β -cetoimina que seguidamente é convertido no pirazol (**76**) por reacção com hidrazina (**Esquema 38**).^{2b}



Esquema 38

1.2.6. Síntese a partir de pirazolinas

A conversão de pirazolinas em pirazóis pode ser feita por diferentes vias sintéticas. Estas vias incluem reacções de desidrogenação e eliminação.^{2b}

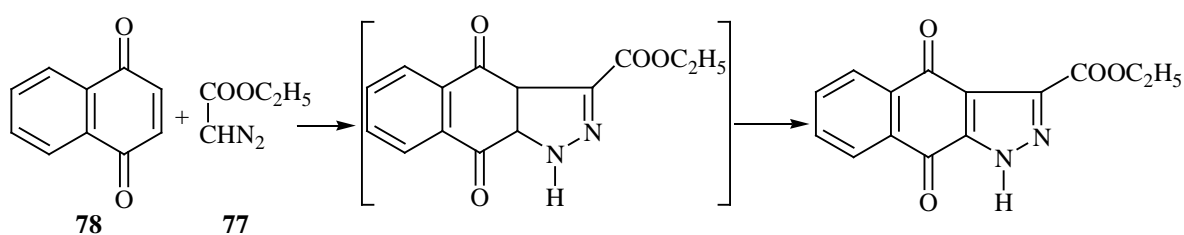
São vários os agentes oxidantes que podem ser usados na conversão de pirazolinas em pirazóis, contudo os mais usados são bromo em clorofórmio ou em solução de éter etílico, tetraacetato de chumbo em ácido acético, permanganato de potássio,⁴² cloranil⁴³ e *N*-bromossuccinimida. Outros oxidantes possíveis, mas menos usados são ácido nítrico, ácido crómico em ácido acético, dióxido de manganésio em ácido sulfúrico,⁴⁴ nitrato de prata,⁴⁵ nitrato de zircónio,⁴⁶ ferrocianeto de potássio, óxido de mercúrio e acetato de mercúrio.¹¹ O enxofre tem sido usado com bons resultados na desidrogenação de pirazolinas, ao passo que o uso de reagentes como o selénio ou catalisadores metálicos na

desidrogenação não é muito comum.^{2b} A 1,3-dibromo-5,5-dimetilidantoína (DBH) é um reagente adequado para a conversão de pirazolinas 1,3,5-tri-substituídas contendo grupos substituintes sensíveis nos correspondentes pirazóis. A reacção pode ser efectuada à temperatura ambiente, em condições heterogéneas usando tetracloreto de carbono como solvente, ou em fase sólida, isto é, na ausência de solvente.⁴⁷

A conversão de pirazolinas em pirazóis pode ser acompanhada de reacções secundárias, as quais conduzem à formação de outros produtos para além do pirazol pretendido. Por exemplo, o uso de bromo como agente oxidante pode originar pirazóis bromados em C-4, se esta posição não tiver substituinte. O uso do permanganato de potássio pode originar a oxidação de cadeias laterais e, por esta razão, este agente oxidante pode ser usado quando se pretende converter arilpirazolinas em arilpirazóis.^{2b}

As reacções de eliminação constituem também uma via de conversão de pirazolinas em pirazóis. Muitas vezes estas reacções consistem na perda de uma molécula simples tal como um haleto de hidrogénio ou água, embora sejam possíveis outras eliminações (HCN, H₂O + CO, propanol, HBr ou HNO₂). Os reagentes vulgarmente usados nestas reacções de eliminação são o metóxido de sódio, o ácido acético, o ácido sulfúrico concentrado ou o hidróxido de potássio.^{2b}

Vale a pena ainda referir que a formação de pirazóis a partir de compostos diazoalifáticos (**77**) por reacção com *p*-benzoquinonas (**78**) é preferencial em detrimento da formação de pirazolinas, facto que se deve à acção oxidante das quinonas (**Esquema 39**).^{2b}

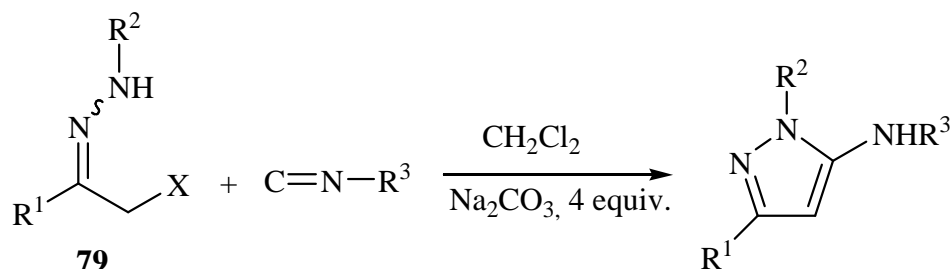


Esquema 39

1.2.7. Síntese a partir de hidrazonas

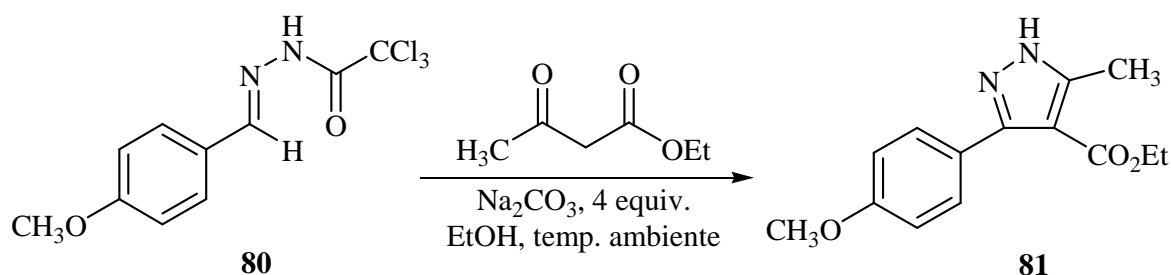
A reacção de hidrazonas halogenadas na posição α (**79**) com isocianatos e carbonato de sódio origina derivados de 5-aminopirazóis (**Esquema 40**).⁴⁸ A reacção envolve a formação *in situ* de um azoalceno, seguida de uma cicloadição [4+1] com

isocianato. O produto final é obtido em bons rendimentos quando são utilizadas hidrazonas deficientes em electrões.



Esquema 40

A reacção de tricloroacil-hidrazonas (**80**) com β -cetoésteres à temperatura ambiente origina os 1*H*-pirazóis (**81**) em bons rendimentos (**Esquema 41**).⁴⁹ É necessária a intervenção de uma base fraca, como o carbonato de sódio, para iniciar a reacção e obtêm-se melhores rendimentos se a reacção for efectuada em solventes polares apróticos.



Esquema 41

1.3. Nomenclatura de pirazóis

Os pirazóis são constituídos por um anel heterocíclico de cinco lados contendo três átomos de carbono e dois átomos de azoto em posições adjacentes, cujo nome sistemático é 1,2-diazol e, por isso, são também classificados como azóis. No entanto, a designação de pirazol, proposta por Knorr em 1883,¹ é a mais usual.

Os pirazóis não derivatizados no azoto pirazólico são em solução misturas de dois tautómeros (**Figura 18**), o que torna equivalentes as posições 3 e 5, se os substituintes R^1 e R^2 forem iguais. A numeração do anel pirazólico começa pelo azoto que está ligado ao hidrogénio, sendo-lhe atribuído o número 1 e ao outro azoto atribui-se o número 2.¹

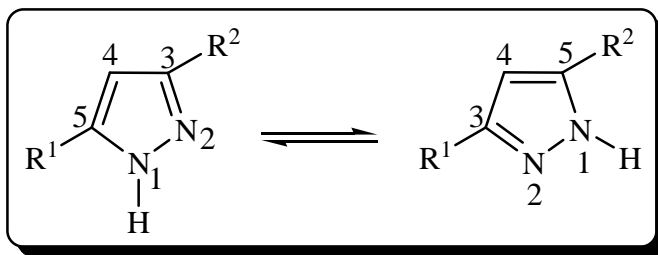
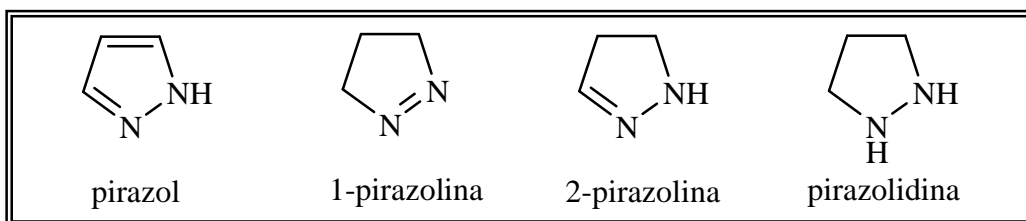
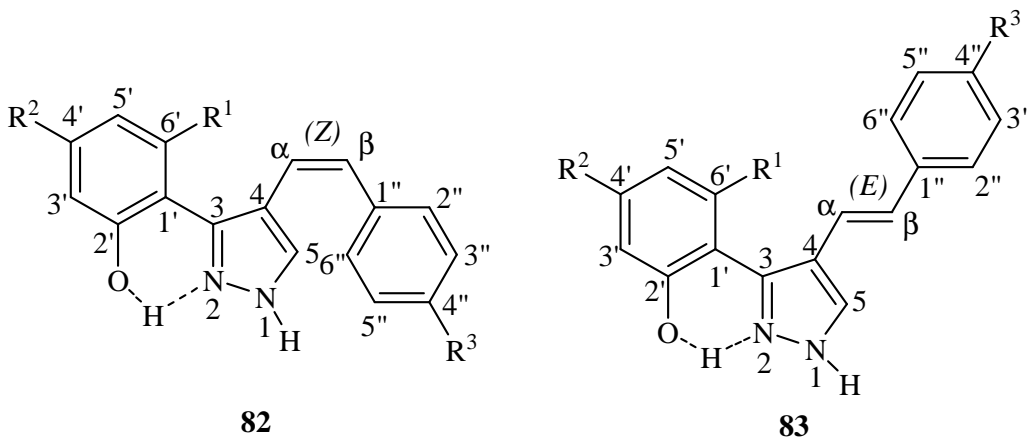


Figura 18 – Equilíbrio entre os tautômeros do pirazol em solução.

A abundância dos tautômeros está dependente do meio em que se encontram, mas sobretudo depende do padrão de substituição que apresentam. Outros compostos estruturalmente relacionados com os pirazóis são as pirazolinias e as pirazolidinas.



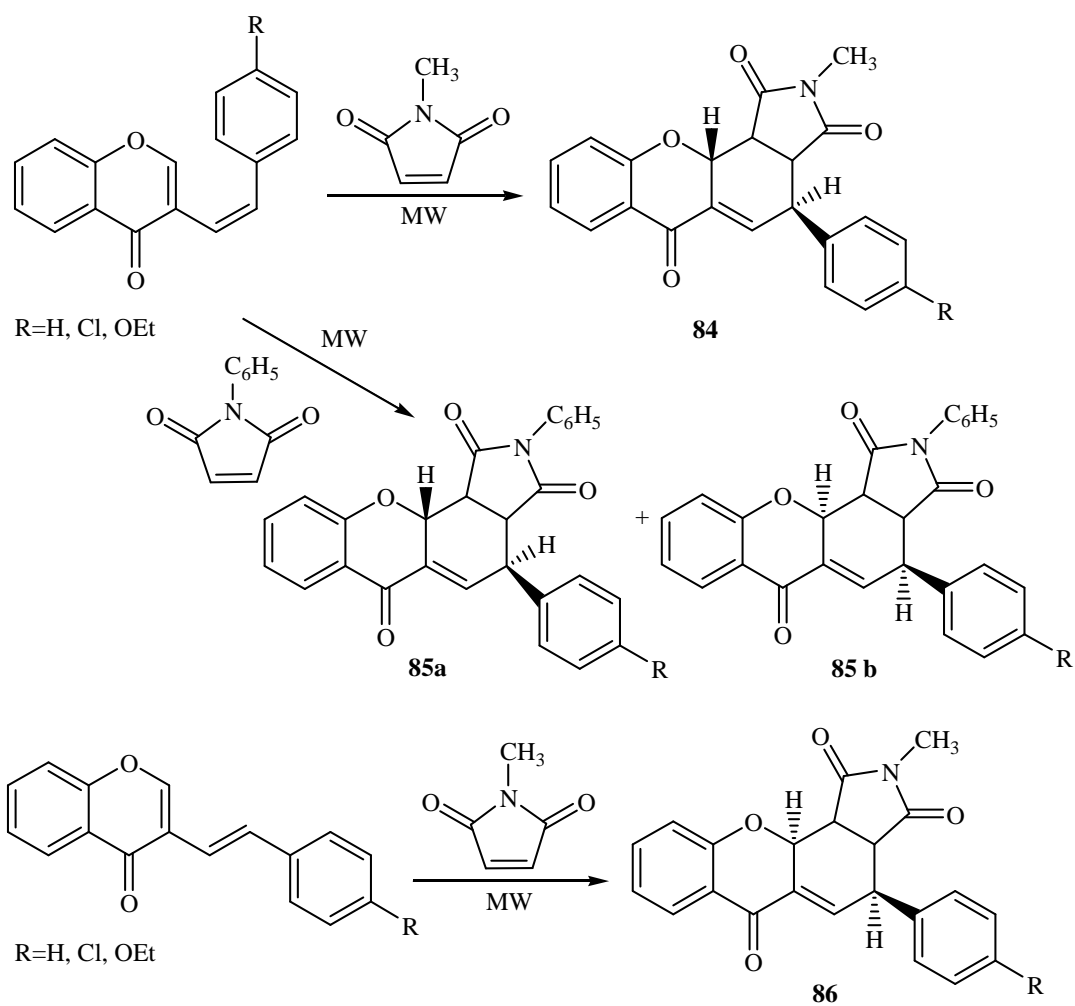
No caso dos pirazóis sintetizados neste trabalho, o grupo substituinte da posição 3 apresenta um grupo hidroxilo próximo de um azoto do anel pirazólico. Esta estrutura possibilita a formação de uma ligação intramolecular por ponte de hidrogénio, favorecendo a formação dos tautómeros **(82)** e **(83)**. Assim sendo os pirazóis sintetizados serão considerados derivados de 4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis e a numeração usada foi a recomendada pela IUPAC e apresentada nas estruturas **(82)** e **(83)**.



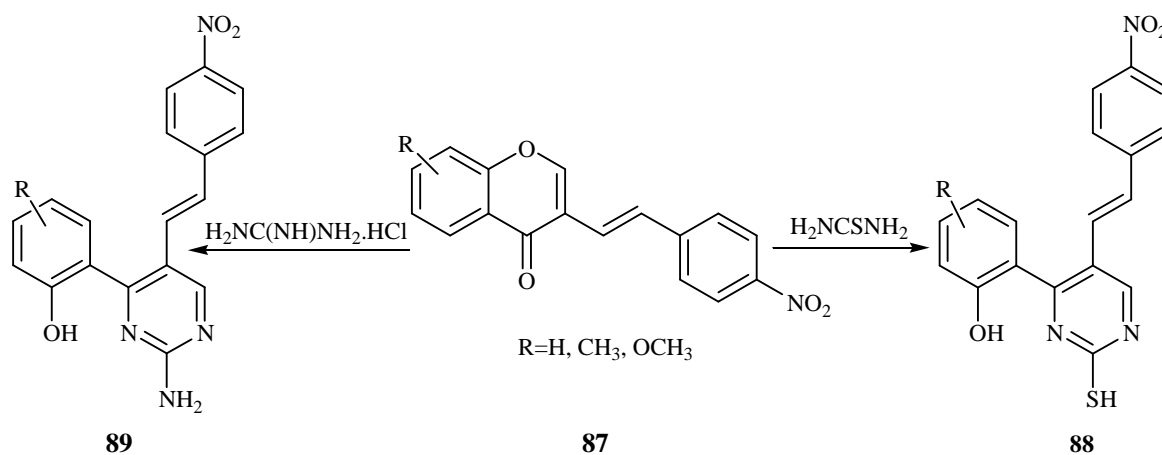
2. Síntese de (Z)- e (E)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis a partir de (Z)- e (E)-3-estirilcromonas

2.1. Introdução

A transformação de 3-estirilcromonas noutros compostos heterocíclicos é um assunto pouco estudado, sendo escassas as referências bibliográficas sobre este tema. Existe uma publicação sobre a reactividade de 3-estirilcromonas, como dienos em reacções de Diels-Alder com dienófilos muito reactivos tais como a *N*-metilmaleimida e a *N*-fenilmaleimida, sob radiação microondas, dando origem a xantonas (**84**), (**85**) e (**86**) (**Esquema 42**).^{50,51} Na reacção de (Z)-3-estirilcromonas com *N*-metilmaleimida formam-se os cicloaductos *endo* (**84**), enquanto que as (E)-3-estirilcromonas originam os cicloaductos *exo* na reacção com a *N*-metilmaleimida (**86**) e com a *N*-fenilmaleimida (**85b**). A reacção de (Z)-3-estirilcromonas com *N*-fenilmaleimida origina uma mistura de cicloaductos *endo* (**85a**) e *exo* (**85b**). A explicação para estes resultados está relacionada com o facto da *N*-fenilmaleimida ser menos reactiva que a *N*-metilmaleimida, sendo a reacção mais lenta, ocorrendo a isomerização da (Z)-3-estirilcromona em (E)-3-estirilcromona, a qual na reacção com a *N*-fenilmaleimida origina o cicloaducto *exo* (**86**). Karale e seus colaboradores publicaram recentemente um artigo sobre a transformação de 3-estirilcromonas em estirilpirimidinas,⁴⁶ por abertura do anel da cromona (**Esquema 43**). Assim, a reacção de 3-estirilcromonas (**87**) com tiureia ou guanidina dá origem a 2-mercapto-4-(2-hidroxifenil)-5-estirilpirimidinas (**88**) e 2-amino-4-(2-hidroxifenil)-5-estirilpirimidinas (**89**), respectivamente.

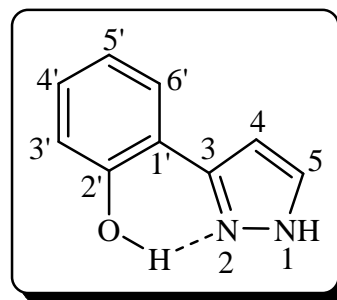


Esquema 42



Esquema 43

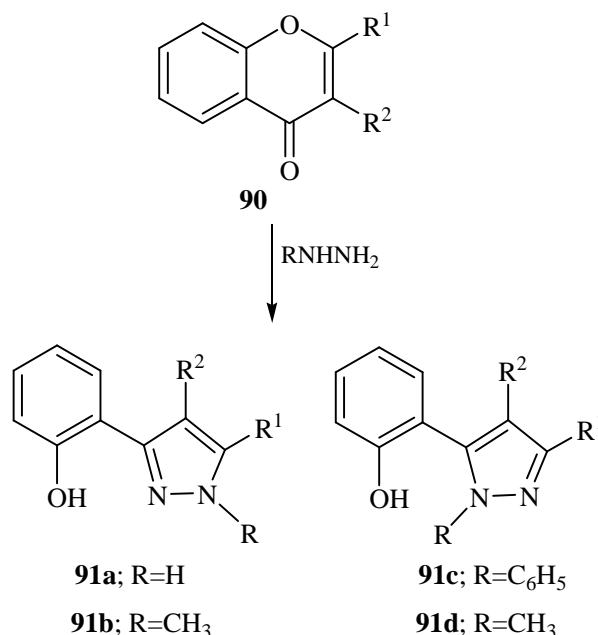
Não existem referências sobre a transformação de 3-estirilcromonas em compostos heterocíclicos do tipo pirazol. Tendo em consideração este facto decidiu-se estudar a transformação de 3-estirilcromonas em pirazóis, mais concretamente em 4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis. Além disso, o reconhecimento das propriedades dos 3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis como estabilizadores da radiação ultravioleta (écrans de protecção solar),^{4,7} como reagentes analíticos na complexação de metais de transição,¹ como agentes analgésicos e inibidores da agregação das plaquetas¹⁰ torna a síntese deste tipo de derivados particularmente interessante. Um aspecto estrutural que parece contribuir para a fotoestabilidade deste tipo de pirazóis é a existência de uma ligação de hidrogénio intramolecular entre o protão de um grupo hidroxilo fenólico e o par de electrões desemparelhado de N(2).



A síntese de pirazóis a partir de cromonas não é considerada um método clássico de síntese deste tipo de compostos. No entanto, a adição de hidrazina a uma solução alcoólica diluída de cromona, seguida de refluxo sob atmosfera de azoto¹ origina os 3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis em bons rendimentos. As reacções da 2-metilcromona e da cromona não substituída com o hidrato de hidrazina foram estudadas por Koenigs e Freund⁵³ e por Baker, Harborne e Ollis,⁵⁴ respectivamente. Ambos os grupos de investigação concluíram que a reacção origina derivados de pirazóis e não a hidrazona da cromona em questão como se admitia anteriormente.

As cromonas (**90**) reagem com hidrazinas dando origem a 3(5)-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis.^{1,5,12} No caso da metil-hidrazina a reacção conduz à obtenção de uma mistura de dois isómeros (**91b**) e (**91d**). A reacção pode decorrer à temperatura ambiente em etanol usando um excesso de hidrazina ou em meio ácido. Neste caso o produto de partida é dissolvido numa mistura de etanol – água à qual é adicionado ácido clorídrico.⁵ A velocidade de formação dos pirazóis na reacção de cromonas com hidrazinas está essencialmente dependente das propriedades electrónicas dos substituintes das cromonas de partida. De um modo geral, quanto mais acentuado for o carácter sacador de electrões desses grupos substituintes mais rápida é a reacção.

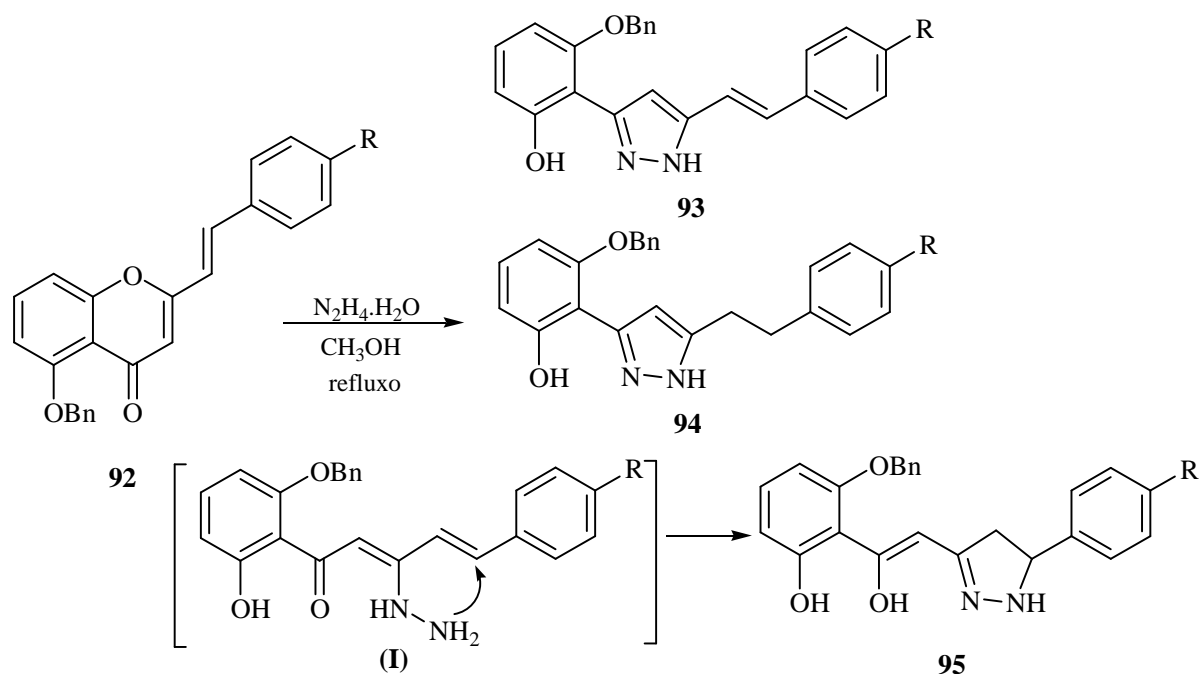
A síntese de pirazóis a partir de 2-metil- e 2-fenilcromonas (**90**, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$ e $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{H}$, respectivamente) começou a ser estudada por volta dos anos 40-50 e a estrutura dos produtos obtidos foi estabelecida como sendo derivados de 3(5)-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**91**) (**Esquema 44**).^{1,12} Takagi e seus colaboradores⁵ estudaram também a reação de 3-nitro-2-metilcromonas (**90**, $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{NO}_2$) com hidrato de hidrazina, fenil-hidrazina e metil-hidrazina, em meio neutro e em meio ácido (**Esquema 44**). Em meio neutro e usando o hidrato de hidrazina ou a metil-hidrazina obtiveram os correspondentes 3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**91a**) e (**91b**) e o 5-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazol (**91c**), quando fizeram reagir a cromona (**90**) com a fenil-hidrazina. Em meio ácido verificaram que a reação da cromona (**90**) com a metil-hidrazina origina dois isômeros, sendo o composto (**91d**) o isômero obtido em maior quantidade. Este resultado veio demonstrar que em meio ácido a metil-hidrazina apresenta dois centros reactivos, o que possibilita dois ataques nucleófilos diferentes à posição 2 da cromona (**90**), tendo como consequência a formação dos dois isômeros (**91b**) e (**91d**). Verificaram ainda que em meio ácido é o grupo amino primário da metil-hidrazina que reage preferencialmente, em virtude da possibilidade do outro grupo amino, que é o mais nucleófilo, estar protonado em meio ácido dando origem ao ião $\text{CH}_3(\text{NH}_2)^+\text{NH}_2$.



Esquema 44

A presença de um grupo hidroxilo na posição 5 da cromona de partida não favorece a formação do pirazol, pelo que neste caso é necessário efectuar a protecção deste grupo hidroxilo, transformando-o num grupo benziloxilo antes de efectuar a reacção com a hidrazina.^{1,12,13}

A literatura descreve também a síntese de outros derivados de pirazóis, particularmente 3-(2-benziloxi-6-hidroxifenil)-5-estiril-1*H*-pirazóis através da reacção de 2-estirilcromonas apropriadas (**92**) com um excesso de hidrato de hidrazina em metanol a refluxo.¹³ Nestas condições obtêm-se os 1*H*-pirazóis (**93**) em rendimentos que se situam entre 41% e 70%, em virtude da formação dos produtos secundários 5-(2-arietil)-3-(2-benziloxi-6-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**94**) e 5-aryl-3-(2-benziloxi-β,6-di-hidroxiestiril)-2-pirazolinas (**95**), (**Esquema 45**). A formação do produto secundário (**94**) pode ser devida à redução do pirazol (**93**) nas condições reaccionais, se tivermos em conta a possibilidade de se formar diazeno N₂H₂ por oxidação da hidrazina. A formação de pirazolinas (**95**) pode ser explicada através de um mecanismo que envolve o ataque nucleofílico da hidrazina no carbono C-2 da 2-estirilcromona com a consequente abertura do anel e formação do intermediário (**I**), seguido de uma adição conjugada de hidrazina ao carbono C-δ.^{12,13,55}

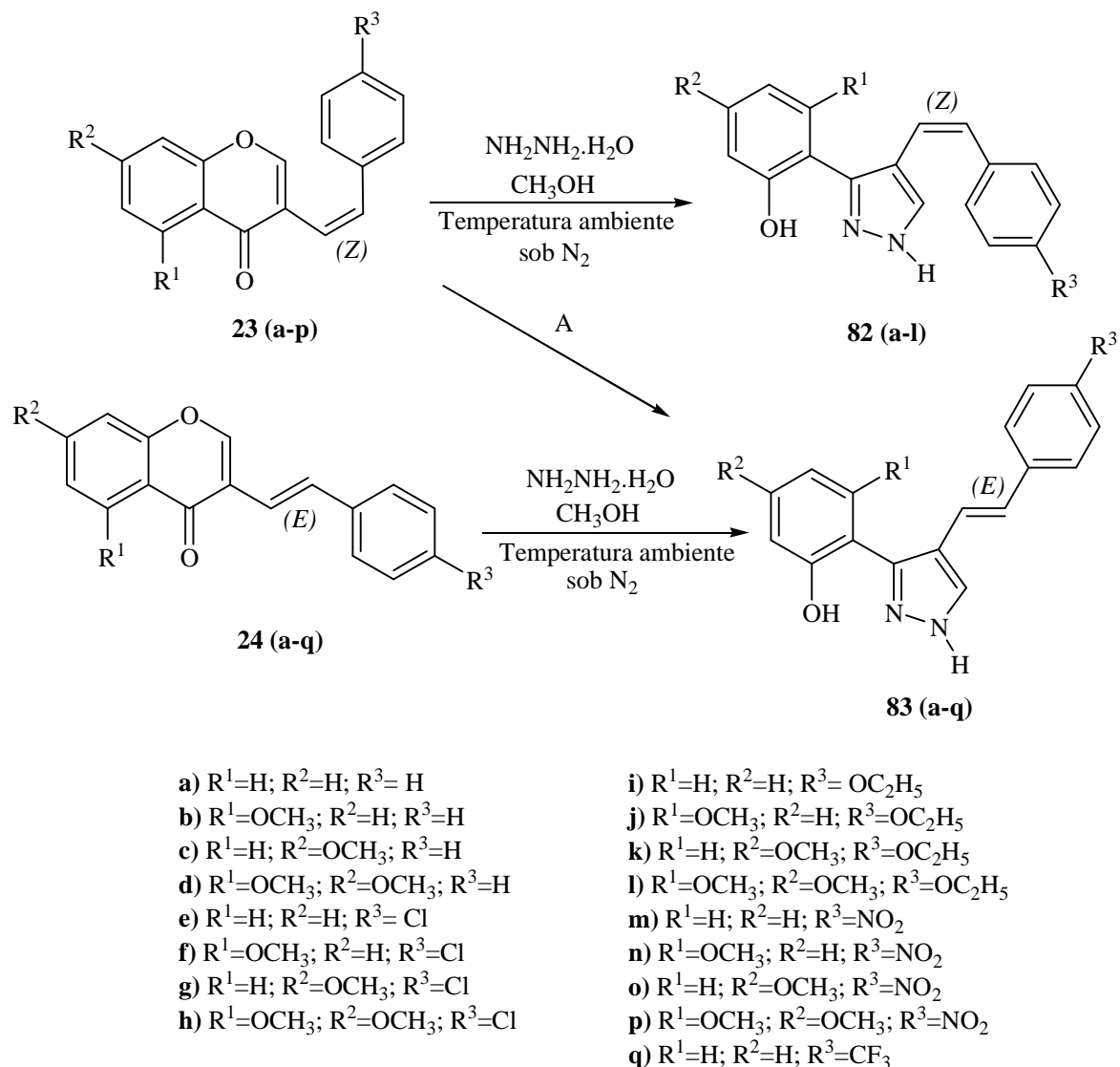


Esquema 45

2.2. Reacção de (Z)- e (E)-3-estirilcromonas com o hidrato de hidrazina

Tendo por base os resultados da reacção de cromonas e de 2-estirilcromonas com o hidrato de hidrazina, decidiu-se aplicar esta metodologia na síntese de 4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**Esquema 46**) a partir de (Z)- e (E)-3-estirilcromonas. Começou-se por efectuar a reacção da (Z)-3-estirilcromona (**23a**) com 2 equivalentes molares de hidrato de hidrazina. A mistura reaccional permaneceu em agitação à temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto até se ter verificado, por tlc, o desaparecimento completo do reagente de partida, que neste caso aconteceu após duas horas de reacção. O espectro de RMN de ¹H do produto isolado confirmou a formação do (Z)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazol (**82**), com um rendimento de 88% (**Tabela 17**). As mesmas condições reaccionais foram aplicadas na transformação da (E)-3-estirilcromona (**24a**), tendo-se obtido o (E)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazol (**83**) com bom rendimento (75%) (**Tabela 17**). Neste caso a reacção foi mais lenta tendo-se verificado o desaparecimento do reagente de partida ao fim de 5 horas. Do mesmo modo procedeu-se à síntese dos outros derivados. A reacção de (Z)-4'-nitro-3-estirilcromonas (**23m-p**) com hidrato de hidrazina não originou os 4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**82m-p**) com uma configuração (Z); obtiveram-se os derivados correspondentes com uma isomeria (E). Estes resultados sugerem que ocorreu isomerização durante a transformação das (Z)-4'-nitro-3-estirilcromonas nos (E)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**83m-p**).

O esquema 46 apresenta todos os (Z)- e (E)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis sintetizados (**82a-l**) e (**83a-q**) e os rendimentos obtidos estão apresentados na tabela 17. Este estudo demonstra que as (Z)- e (E)-3-estirilcromonas (**23a-p**) e (**24a-q**) são bons precursores para a síntese de 4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis e parecem ser mais reactivas na reacção com o hidrato de hidrazina do que as 2-estirilcromonas uma vez que a reacção não necessita de aquecimento. As 3-estirilcromonas reagem facilmente com o hidrato de hidrazina à temperatura ambiente dando origem aos correspondentes pirazóis em moderados a muito bons rendimentos (32-98%). Talvez pelo facto de a reacção ser efectuada em condições mais suaves do que no caso das 2-estirilcromonas não foram isolados produtos secundários, tal como referido na reacção de 2-estirilcromonas com o hidrato de hidrazina (ver item 2.1. Introdução, página 110).



A: NH₂NH₂·H₂O, CH₃OH, Temperatura ambiente, sob N₂, só para os derivados (m, n, o, p).

Esquema 46

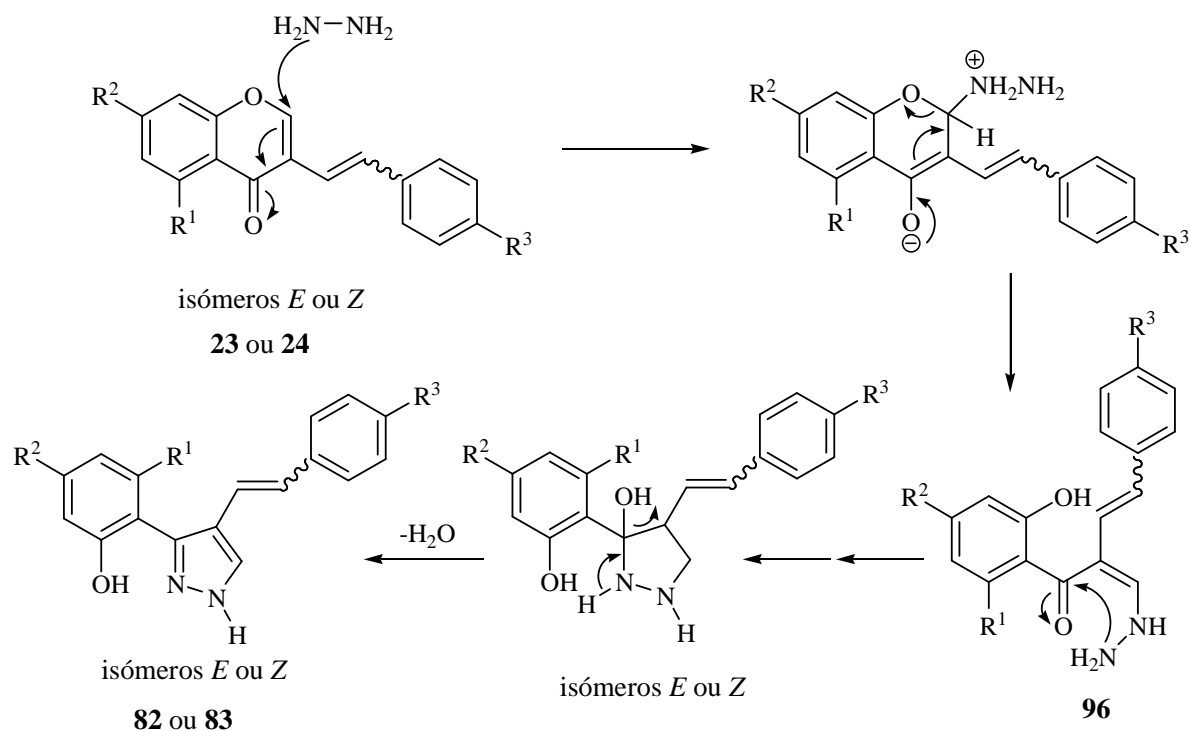
2.3. Mecanismo da reação de síntese de pirazóis a partir de 3-estirilcromonas

O mecanismo da reação de 3-estirilcromonas com hidrato de hidrazina implica um ataque nucleofílico ao carbono C-2 da 3-estirilcromona (**23**) ou (**24**) com a consequente abertura do anel heterocíclico e formação do intermediário (**96**). A ciclização deste intermediário seguida de eliminação de água, originou o 4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (**82**) ou (**83**) (Esquema 47).^{1,13}

Composto	Substituintes			Rendimento (%)	
	R ¹	R ²	R ³	(<i>Z</i>)	(<i>E</i>)
a	H	H	H	88	75
b	OCH ₃	H	H	89	40
c	H	OCH ₃	H	89	70
d	OCH ₃	OCH ₃	H	81	92
e	H	H	Cl	94	95
f	OCH ₃	H	Cl	89	58
g	H	OCH ₃	Cl	74	97
h	OCH ₃	OCH ₃	Cl	70	65
i	H	H	OC ₂ H ₅	93	70
j	OCH ₃	H	OC ₂ H ₅	97	85
k	H	OCH ₃	OC ₂ H ₅	92	68
l	OCH ₃	OCH ₃	OC ₂ H ₅	70	76
m	H	H	NO ₂	—	87; 98*
n	OCH ₃	H	NO ₂	—	92; 95*
o	H	OCH ₃	NO ₂	—	52; 95*
p	OCH ₃	OCH ₃	NO ₂	—	32; 73*
q	H	H	CF ₃	—	98

Tabela 17 – Rendimentos obtidos na síntese de (*Z*)- e (*E*)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**82a-l**) e (**83a-q**) a partir de (*Z*)- e (*E*)-3-estirilcromonas (**23a-p**) e (**24a-q**).

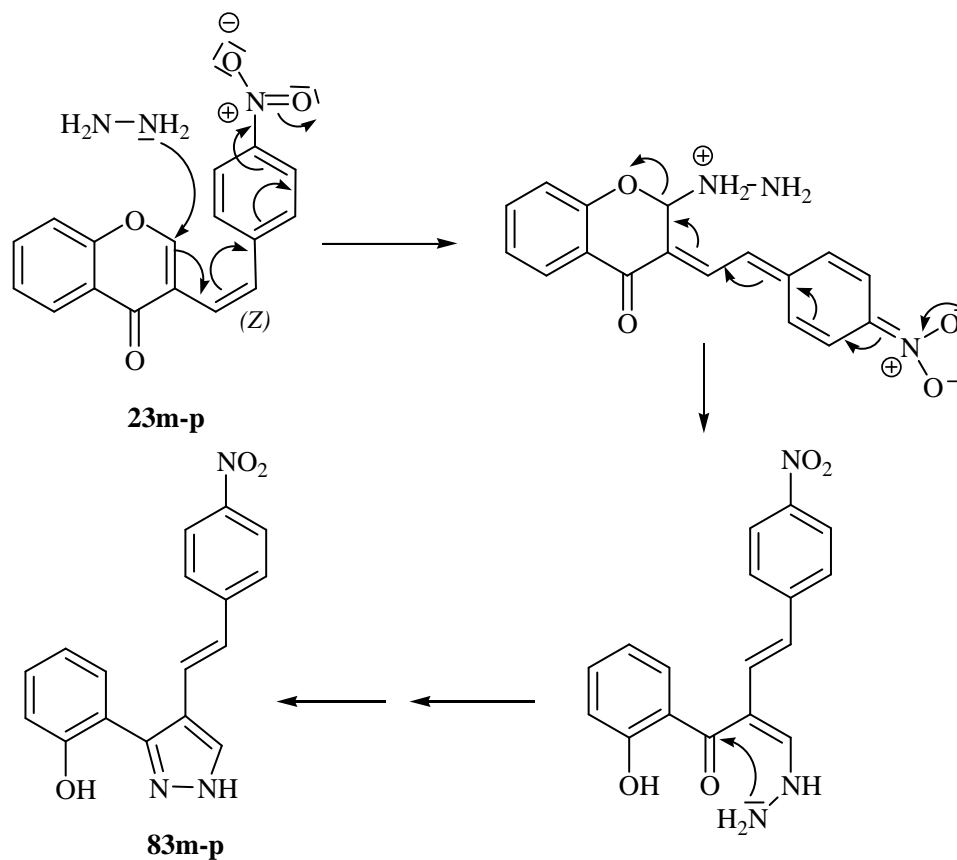
* Rendimentos obtidos na síntese de (*E*)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**83m-p**) a partir das (*Z*)-4'-nitro-3-estirilcromonas (**23m-p**).



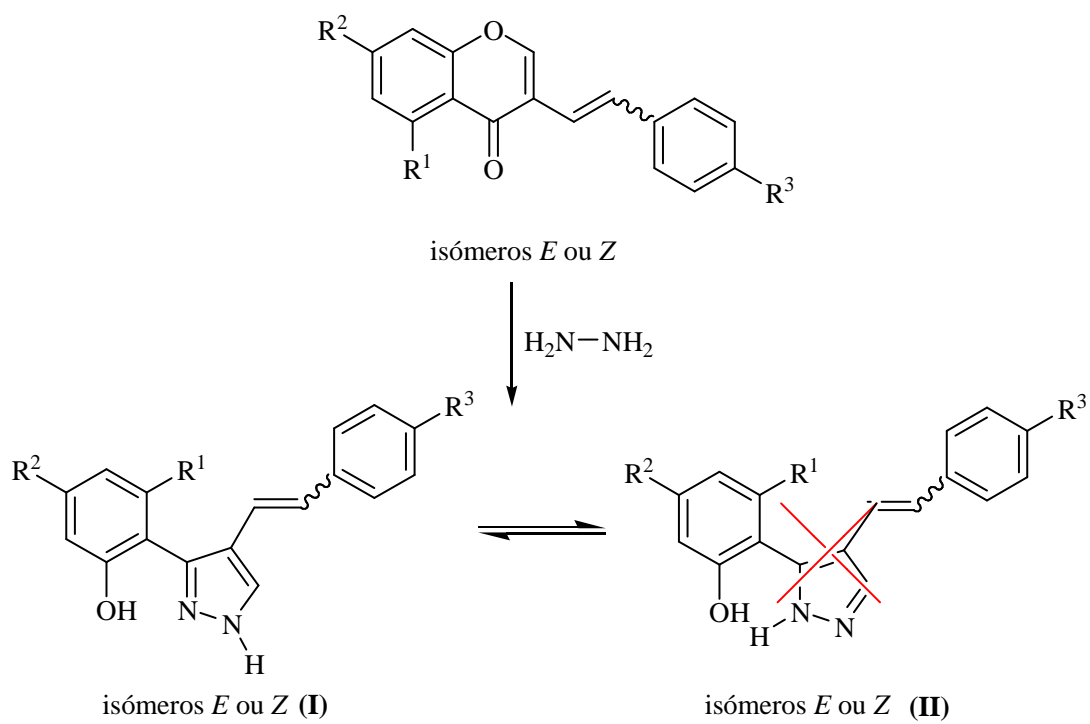
Esquema 47

No caso dos derivados nitrados (**83m-p**) deve ocorrer um mecanismo alternativo e que justifica a isomerização do sistema vinílico durante a transformação de (*Z*)-4'-nitro-2-estirilcromonas (**23m-p**) em (*E*)-(4-nitroestiril)-1*H*-pirazóis (**83m-p**) (Esquema 48). O ataque nucleofílico da hidrazina em C-2 envolverá também a abertura do anel heterocíclico mas através da conjugação com o grupo estirilo que tem um grupo fortemente sacador de electrões. Durante este processo ocorrerá a isomerização (*Z*)→(*E*) do sistema vinílico, uma vez que a isomeria (*E*) será a mais estável.

A reacção da 3-estirilcromona com a hidrazina poderia originar dois tautómeros (**I**) e (**II**). No entanto, a presença de uma ligação de hidrogénio intramolecular entre o grupo hidroxilo e o N-2 implica que só exista o tautómero (**I**) em solução (Esquema 49).



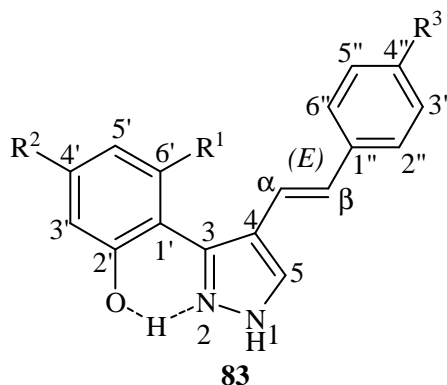
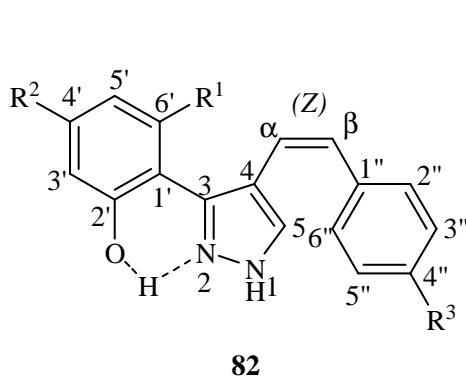
Esquema 48



Esquema 49

3. Caracterização estrutural de (Z)- e (E)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis

3.1. Caracterização por RMN



- a) $R^1=H$; $R^2=H$; $R^3=H$
- b) $R^1=OCH_3$; $R^2=H$; $R^3=H$
- c) $R^1=H$; $R^2=OCH_3$; $R^3=H$
- d) $R^1=OCH_3$; $R^2=OCH_3$; $R^3=H$
- e) $R^1=H$; $R^2=H$; $R^3=Cl$
- f) $R^1=OCH_3$; $R^2=H$; $R^3=Cl$
- g) $R^1=H$; $R^2=OCH_3$; $R^3=Cl$
- h) $R^1=OCH_3$; $R^2=OCH_3$; $R^3=Cl$

- i) $R^1=H$; $R^2=H$; $R^3=OC_2H_5$
- j) $R^1=OCH_3$; $R^2=H$; $R^3=OC_2H_5$
- k) $R^1=H$; $R^2=OCH_3$; $R^3=OC_2H_5$
- l) $R^1=OCH_3$; $R^2=OCH_3$; $R^3=OC_2H_5$
- m) $R^1=H$; $R^2=H$; $R^3=NO_2$
- n) $R^1=OCH_3$; $R^2=H$; $R^3=NO_2$
- o) $R^1=H$; $R^2=OCH_3$; $R^3=NO_2$
- p) $R^1=OCH_3$; $R^2=OCH_3$; $R^3=NO_2$
- q) $R^1=H$; $R^2=H$; $R^3=CF_3$

Os espectros de RMN de 1H dos pirazóis (**82**) e (**83**) [como exemplo apresentam-se os espectros dos compostos (**82g**) e (**83g**) (**Figuras 19 e 20**)] apresentam alguns sinais característicos do seu esqueleto estrutural e consequentemente comuns a todos os derivados aqui descritos:

- os sinais em forma de duplete correspondentes à ressonância dos prótons H- α e H- β a $\delta_{H-\alpha}= 6,07-6,86$ ppm e $\delta_{H-\beta}= 6,37-6,86$ ppm para os compostos (**82**) e $\delta_{H-\alpha}= 6,06-7,25$ ppm e $\delta_{H-\beta}= 6,34-7,14$ ppm no caso dos compostos (**83**). O valor da constante de acoplamento entre os prótons H- α e H- β permite concluir qual a configuração da ligação dupla do grupo estirilo [configuração *cis* ($J_{H-\alpha,\beta} = 11-12$ Hz) ou configuração *trans* ($J_{H-\alpha,\beta} = 16-18$ Hz)], sendo por isso um critério de distinção entre os dois diastereómeros. O sinal do próton H- α pode surgir em alguns casos como um duplo duplete devido ao acoplamento a longa distância com

o próton H-5 ($^4J_{H5-H\alpha} \approx 0,8$ Hz). Em alguns casos o sinal de H- α e H- β surgem à mesma ressonância e o sinal apresenta a forma de um singuleto. Este efeito observa-se por exemplo no espectro do composto **(83d)**. Noutros casos, como por exemplo no composto **(83o)** H- α e H- β constituem um sistema AB (**Figura 21; Tabela 19**). Em alguns derivados, o próton H- α surge mais desprotegido do que H- β em RMN de 1H , devido a efeitos anisotrópicos, como acontece por exemplo no composto **(83g)** (**Figura 20**);

- o sinal de H-5 a $\delta = 7,16-7,56$ e $7,35-8,49$ ppm, nos isómeros (*Z*) e (*E*), respectivamente, o qual pode surgir como duplete devido ao acoplamento com H- α ou como um singuleto nos casos em que não se observa esse acoplamento;
- o sinal em forma de singuleto correspondente à ressonância do próton ligado ao átomo de azoto (NH) a $\delta = 9,88-10,64$ ppm nos isómeros (*Z*) e a $\delta = 9,76-10,18$ ppm nos isómeros (*E*);
- o sinal em forma de singuleto correspondente à ressonância do próton do grupo 2'-hidroxilo a $\delta = 10,55-10,70$ ppm nos isómeros (*Z*) e a $\delta = 10,01-13,01$ ppm nos isómeros (*E*);
- em alguns casos as ressonâncias dos prótons (NH e 2'-OH) surgem ao mesmo valor de desvio químico e sob a forma de um singuleto largo e nem sempre os sinais destes prótons são observáveis (**Tabelas 18 e 19**). Nos derivados **(83m-p)**, o sinal dos prótons (NH e 2'-OH) surgem no espectro de RMN de 1H como singuletos largos e a diferentes valores de desvio químico (**Figura 21**) sendo naturalmente o próton de 2'-OH o mais desprotegido. Os desvios químicos destes prótons indicados na tabela 19 e assinalados com um asterisco (*) foram assinalados a partir do espectro obtido em DMSO sem adição de TFA;
- com a adição de TFA para melhorar a resolução do espectro, os sinais de (NH e 2'-OH) deixam de ser observados.

Os espectros de RMN de 1H e de ^{13}C dos derivados nitrados **(83m-p)** foram registados em DMSO deuterado, porque estes compostos não se dissolvem facilmente em clorofórmio deuterado. Por essa razão não se pode estabelecer a comparação com outros derivados cujos espectros de RMN foram obtidos em clorofórmio deuterado.

Sinal \ Composto	82a R ³ =H	82b R ³ =H	82c R ³ =H	82d R ³ =H	82e R ³ =Cl	82f R ³ =Cl
4''-OCH ₂ CH ₃	—	—	—	—	—	—
4''-OCH ₂ CH ₃	—	—	—	—	—	—
4'-OCH ₃	—	—	3,80; s	3,81; s	—	—
6'-OCH ₃	—	3,70; s	—	3,75; s	—	3,73; s
H-3'	7,06; dd <i>J</i> 8,2 e 1,2 Hz	6,93; dd <i>J</i> 8,4 e 0,7 Hz	6,60; d <i>J</i> 2,4 Hz	6,21; d <i>J</i> 2,1 Hz	7,06; dd <i>J</i> 8,2 e 1,0 Hz	6,58; d <i>J</i> 8,2 Hz
H-4'	7,19-7,33; m	7,53; dt <i>J</i> 8,3 e 8,4 Hz	—	—	7,19-7,29; m	7,24-7,37; m
H-5'	6,94; ddd <i>J</i> 7,5; 7,6 e 1,2 Hz	6,81; d <i>J</i> 8,3 Hz	6,51; dd <i>J</i> 8,6 e 2,4 Hz	6,11; d <i>J</i> 2,1 Hz	6,93; ddd <i>J</i> 7,5; 7,6 e 1,0 Hz	6,71; d <i>J</i> 8,6 Hz
H-6'	7,84; dd <i>J</i> 7,6 e 1,6 Hz	—	7,73; d <i>J</i> 8,6 Hz	—	7,80; dd <i>J</i> 7,6 e 1,6 Hz	—
H-α	6,56; d <i>J</i> 11,9 Hz	6,52; dd <i>J</i> 12,1 e 1,1 Hz	6,51; d <i>J</i> 11,6 Hz	6,15; d <i>J</i> 12,0 Hz	6,58; d <i>J</i> 11,8 Hz	6,76-6,80; m
H-β	6,70; d <i>J</i> 11,9 Hz	6,76; d <i>J</i> 12,1 Hz	6,65; d <i>J</i> 11,6 Hz	6,45; d <i>J</i> 12,0 Hz	6,64; d <i>J</i> 11,8 Hz	6,76-6,80; m
H-2'',6''	7,19-7,33; m	7,20-7,29; m	7,16-7,32; m	7,34; d <i>J</i> 7,1 Hz	7,19-7,29; m	7,16-7,32; m
H-3'',5''	7,19-7,33; m	7,20-7,29; m	7,16-7,32; m	7,18-7,30; m	7,19-7,29; m	7,16-7,32; m
H-4''	7,19-7,33; m	7,20-7,29; m	7,20; t <i>J</i> 7,1 Hz	7,18-7,30; m	—	—
H-5	7,19-7,33; m	7,56; d <i>J</i> 1,1 Hz	7,16-7,32; m	7,29; s	7,32; s	7,41; s
NH	9,99; s largo	não observado	10,64; s largo	não observado	10,10; s largo	não observado
2'-OH	10,56; s largo	não observado	10,64; s largo	não observado	10,55; s largo	não observado

Tabela 18 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹H de (Z)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis (**82a-f**).

Composto Sinal	82g R ³ =Cl	82h R ³ =Cl	82i R ³ =OC ₂ H ₅	82j R ³ =OC ₂ H ₅	82k R ³ =OC ₂ H ₅	82l R ³ =OC ₂ H ₅
4''-OCH ₂ CH ₃	—	—	1,39; t <i>J</i> 7,0 Hz	1,40; t <i>J</i> 7,0 Hz	1,40; t <i>J</i> 7,0 Hz	1,41; t <i>J</i> 7,0 Hz
4''-OCH ₂ CH ₃	—	—	4,00; q <i>J</i> 7,0 Hz	4,01; q <i>J</i> 7,0 Hz	4,00; q <i>J</i> 7,0 Hz	3,99; q <i>J</i> 7,0 Hz
4'-OCH ₃	3,82; s	3,80; s	—	—	3,82; s	3,79; s
6'-OCH ₃	—	3,72; s	—	4,02; s	—	3,73; s
H-3'	6,61; d <i>J</i> 2,5 Hz	6,19; d <i>J</i> 1,9 Hz	7,05; dd <i>J</i> 8,2 e 1,3 Hz	6,79; dd <i>J</i> 8,1 e 0,9 Hz	6,61; d <i>J</i> 2,6 Hz	6,20; d <i>J</i> 2,4 Hz
H-4'	—	—	7,24-7,27; m	7,27; dd <i>J</i> 8,1 e 8,6 Hz	—	—
H-5'	6,51; dd <i>J</i> 8,7 e 2,5 Hz	6,08; d <i>J</i> 1,9 Hz	6,92; ddd <i>J</i> 7,2; 7,8 e 1,3 Hz	6,80; dd 8,6 e 0,9 Hz	6,50; dd <i>J</i> 8,6 e 2,6 Hz	6,09; d <i>J</i> 2,4 Hz
H-6'	7,70; d <i>J</i> 8,7 Hz	—	7,86; dd <i>J</i> 7,8 e 1,6 Hz	—	7,76; d <i>J</i> 8,6 Hz	—
H-α	6,55; d <i>J</i> 12,0 Hz	6,19; d <i>J</i> 11,9 Hz	6,45; dd <i>J</i> 11,8 e 0,8 Hz	6,78-6,86; m	6,42; d <i>J</i> 11,8 Hz	6,07; d <i>J</i> 12,3 Hz
H-β	6,62; d <i>J</i> 12,0 Hz	6,37; d <i>J</i> 11,9 Hz	6,63; d <i>J</i> 11,8 Hz	6,78-6,86; m	6,62; d <i>J</i> 11,8 Hz	6,38; d <i>J</i> 12,3 Hz
H-2'',6''	7,18-7,23; m	7,25; d <i>J</i> 8,7 Hz	7,23; d <i>J</i> 8,7 Hz	7,22; d <i>J</i> 8,6 Hz	7,23; d <i>J</i> 8,7 Hz	7,25; d <i>J</i> 8,6 Hz
H-3'',5''	7,18-7,23; m	7,20; d <i>J</i> 8,7 Hz	6,75; d <i>J</i> 8,7 Hz	6,85; d <i>J</i> 8,6 Hz	6,75; d <i>J</i> 8,7 Hz	6,78; d <i>J</i> 8,6 Hz
H-4''	—	—	—	—	—	—
H-5	7,29; s	7,31; s largo	7,37; d <i>J</i> 0,8 Hz	7,30; s largo	7,35; d <i>J</i> 0,6 Hz	7,36; s largo
NH	10,63; s largo	não observado	10,21; s largo	9,88; s	10,50; s largo	não observado
2'-OH	10,63; s largo	não observado	10,70; s largo	não observado	10,50; s largo	não observado

Tabela 18 (continuação) – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹H de (Z)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis (82g-l).

Composto Sinal	83a R ³ =H	83b R ³ =H	83c R ³ =H	83d R ³ =H	83e R ³ =Cl	83f R ³ =Cl	83g R ³ =Cl	83h R ³ =Cl
4''-OCH ₂ CH ₃	—	—	—	—	—	—	—	—
4''-OCH ₂ CH ₃	—	—	—	—	—	—	—	—
4'-OCH ₃	—	—	3,82; s	3,81; s	—	—	3,84; s	3,81; s
6'-OCH ₃	—	3,75; s	—	3,71; s	—	3,78; s	—	3,71; s
H-3'	7,08; d <i>J</i> 8,1 Hz	6,69; dd <i>J</i> 8,3 e 0,8 Hz	6,63; d <i>J</i> 2,4 Hz	6,12; s	7,07; dd <i>J</i> 7,7 e 1,1 Hz	6,72; dd <i>J</i> 8,2 e 0,8 Hz	6,63; d <i>J</i> 2,5 Hz	6,15; s
H-4'	7,24-7,29; m	7,23-7,30; m	—	—	7,28-7,31; m	7,27-7,32; m	—	—
H-5'	6,96; t <i>J</i> 7,6 e 7,4 Hz	6,56; dd <i>J</i> 8,3 e 0,8 Hz	6,54; dd <i>J</i> 8,6 e 2,4 Hz	6,28; s	6,97; ddd <i>J</i> 7,8; 7,2 e 1,1 Hz	6,58; dd <i>J</i> 7,9 e 0,8 Hz	6,54; dd <i>J</i> 8,6 e 2,5 Hz	6,22; s
H-6'	7,61; dd <i>J</i> 7,6 e 1,4 Hz	—	7,53; d <i>J</i> 8,6 Hz	—	7,58; dd <i>J</i> 7,8 e 1,5 Hz	—	7,49; d <i>J</i> 8,6 Hz	—
H-α	6,85; d <i>J</i> 16,2 Hz	6,79; AB <i>J</i> 16,5 Hz	7,13; d <i>J</i> 16,2 Hz	6,78; s	6,84; d <i>J</i> 16,3 Hz	6,76; d <i>J</i> 16,0 Hz	7,10; d <i>J</i> 16,2 Hz	6,74; AB <i>J</i> 17,2 Hz
H-β	7,14; d <i>J</i> 16,2 Hz	6,82; AB <i>J</i> 16,5 Hz	6,87; d <i>J</i> 16,2 Hz	6,78; s	7,13; d <i>J</i> 16,3 Hz	6,82; d <i>J</i> 16,0 Hz	6,82; d <i>J</i> 16,2 Hz	6,74; AB <i>J</i> 17,2 Hz
H-2'',6''	7,45; d <i>J</i> 7,2 Hz	7,34-7,37; m	7,46; d <i>J</i> 7,8 Hz	7,36; d <i>J</i> 7,3 Hz	7,32; d <i>J</i> 8,6 Hz	7,31; d <i>J</i> 8,8 Hz	7,39; d <i>J</i> 8,6 Hz	7,13-7,31; m
H-3'',5''	7,35; dd <i>J</i> 7,2 e 7,7 Hz	7,23-7,30; m	7,36; dd <i>J</i> 7,3 e 7,8 Hz	7,29; dd <i>J</i> 7,3 e 8,0 Hz	7,40; d <i>J</i> 8,6 Hz	7,26; d <i>J</i> 8,8 Hz	7,32; d <i>J</i> 8,6 Hz	7,13-7,31; m
H-4''	7,24-7,29; m	7,18; tt <i>J</i> 7,2 e 1,4 Hz	7,26; t <i>J</i> 7,3 Hz	7,17-7,22; m	—	—	—	—
H-5	7,79; s	7,89; s largo	7,79; s	7,89; s largo	7,85; s	7,95; s	7,80; s largo	7,80; s largo
NH	10,02; s largo	não observado	10,18; s largo	não observado	10,06; s largo	não observado	10,12; s largo	não observado
2'-OH	10,02; s largo	não observado	10,18; s largo	não observado	10,06; s largo	não observado	12,37; s largo	não observado

Tabela 19 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹H de (*E*)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**83a-h**).

Composto Sinal	83i $R^3=OC_2H_5$	83j $R^3=OC_2H_5$	83k $R^3=OC_2H_5$	83l $R^3=OC_2H_5$	83m $R^3=NO_2$	83n $R^3=NO_2$	83o $R^3=NO_2$	83p $R^3=NO_2$	83q $R^3=CF_3$
4''-OCH ₂ CH ₃	1,40; t <i>J</i> 7,0 Hz	1,42; t <i>J</i> 7,0 Hz	1,42; t <i>J</i> 7,0 Hz	1,42; t <i>J</i> 7,0 Hz	—	—	—	—	—
4''-OCH ₂ CH ₃	4,06; q <i>J</i> 7,0 Hz	4,03; q <i>J</i> 7,0 Hz	4,02; q <i>J</i> 7,0 Hz	4,02; q <i>J</i> 7,0 Hz	—	—	—	—	—
4'-OCH ₃	—	—	3,82; s	3,81; s	—	—	3,76; s	3,78; s	—
6'-OCH ₃	—	3,79; s	—	3,78; s	—	3,70; s	—	3,70; s	—
H-3'	7,07; dd <i>J</i> 7,0 e 0,9 Hz	6,58; d <i>J</i> 8,2 Hz	6,61; d <i>J</i> 1,7 Hz	---	7,01; d <i>J</i> 7,5 Hz	6,66; d <i>J</i> 8,3 Hz	6,53; d <i>J</i> 2,4 Hz	6,24; s	7,09; dd <i>J</i> 8,2 e 0,8 Hz
H-4'	7,26; ddd 8,6; 7,0 e 1,5 Hz	7,23-7,33; m	—	—	7,26-7,33; m	7,30; t <i>J</i> 8,3 Hz	—	—	7,30; ddd <i>J</i> 8,2; 7,5 e 1,6 Hz
H-5'	6,95; ddd <i>J</i> 7,8; 8,6 e 0,9 Hz	6,71; d <i>J</i> 8,8 Hz	6,50; dd <i>J</i> 8,7 e 1,7 Hz	---	6,93; dt <i>J</i> 7,5 e 1,0 Hz	6,62; d <i>J</i> 8,3 Hz	6,54-6,57; m	6,24; s	6,98; ddd <i>J</i> 7,5; 7,0 e 0,8 Hz
H-6'	7,64; dd <i>J</i> 7,8 e 1,5 Hz	—	7,76; d <i>J</i> 8,7 Hz	—	7,26-7,33; m	—	7,25; d <i>J</i> 8,9 Hz	—	7,57; dd <i>J</i> 7,0 e 1,6 Hz
H-α	7,01; d <i>J</i> 16,2 Hz	6,67; d <i>J</i> 16,7 Hz	6,38; d <i>J</i> 16,4 Hz	6,06; d <i>J</i> 15,8 Hz	7,20; AB <i>J</i> 16,4 Hz	6,93; d <i>J</i> 16,5 Hz	7,13; AB <i>J</i> 17,4 Hz	6,93; d <i>J</i> 16,5 Hz	7,25; d <i>J</i> 16,2 Hz
H-β	6,84; d <i>J</i> 16,2 Hz	6,79; d <i>J</i> 16,7 Hz	6,60; d <i>J</i> 16,4 Hz	6,34; d <i>J</i> 15,8 Hz	7,08; AB <i>J</i> 16,4 Hz	7,10; d <i>J</i> 16,5 Hz	7,13; AB <i>J</i> 17,4 Hz	7,09; d <i>J</i> 16,5 Hz	6,92; d <i>J</i> 16,2 Hz
H-2'',6''	7,40; d <i>J</i> 8,7 Hz	7,31; d <i>J</i> 8,7 Hz	7,23; d <i>J</i> 8,5 Hz	7,25; d <i>J</i> 8,7 Hz	7,64; d <i>J</i> 8,9 Hz	7,60; d <i>J</i> 8,8 Hz	7,64; d <i>J</i> 8,8 Hz	7,63; d <i>J</i> 8,8 Hz	7,56; d <i>J</i> 8,1 Hz
H-3'',5''	6,90; d <i>J</i> 8,7 Hz	6,83; d <i>J</i> 8,7 Hz	6,75; d <i>J</i> 8,5 Hz	6,82; d <i>J</i> 8,7 Hz	8,15; d <i>J</i> 8,9 Hz	8,13; d <i>J</i> 8,8 Hz	8,16; d <i>J</i> 8,8 Hz	8,16; d <i>J</i> 8,8 Hz	7,61; d <i>J</i> 8,1 Hz
H-4''	—	—	—	—	—	—	—	—	—
H-5	7,81; s largo	7,92; s largo	7,35; s largo	7,94; s	8,19; s	8,49; s	8,05; s largo	8,40; s	7,89; s
NH	10,14; s largo	não observado	9,88; s	não observado	10,02; s largo*	9,76; s*	10,14; s largo*	9,79; s largo*	10,01; s largo
2'-OH	10,14; s largo	não observado	10,75; s largo	não observado	13,01; s largo*	12,80; s*	12,77; s largo*	12,71; s largo*	10,01; s largo

Tabela 19 (continuação) – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹H de (*E*)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (83i-q).

Não foi possível atribuir inequivocamente os prótons assinalados a tracejado (---) razão pela qual se omitiram estes valores.

Os prótons do anel A apresentam sinais diferentes e as ressonâncias destes prótons surgem a valores variáveis, consoante o padrão de substituição deste anel:

- nos pirazóis não substituídos no anel A, os sinais dos prótons H-5' e H-4' surgem como ddd ou dt e os sinais de H-3' e H-6' como duplos dupletos, sendo H-6' o mais desprotegido devido ao efeito anisotrópico do anel do pirazol;
- nos pirazóis **(82b,c,f,g,j,k)** e **(83b,c,f,g,j,k,n,o)** a presença de um grupo metoxilo no anel A é evidenciada pela aparecimento de um singuleto na zona alifática correspondente à ressonância dos prótons do grupo metoxilo. Nos pirazóis **(82d,h,l)** e **(83d,h,l,p)**, observam-se naturalmente dois singuletos na zona alifática, correspondentes à ressonância dos prótons dos grupos metoxilo das posições 4' e 6', sendo o primeiro o mais desprotegido.

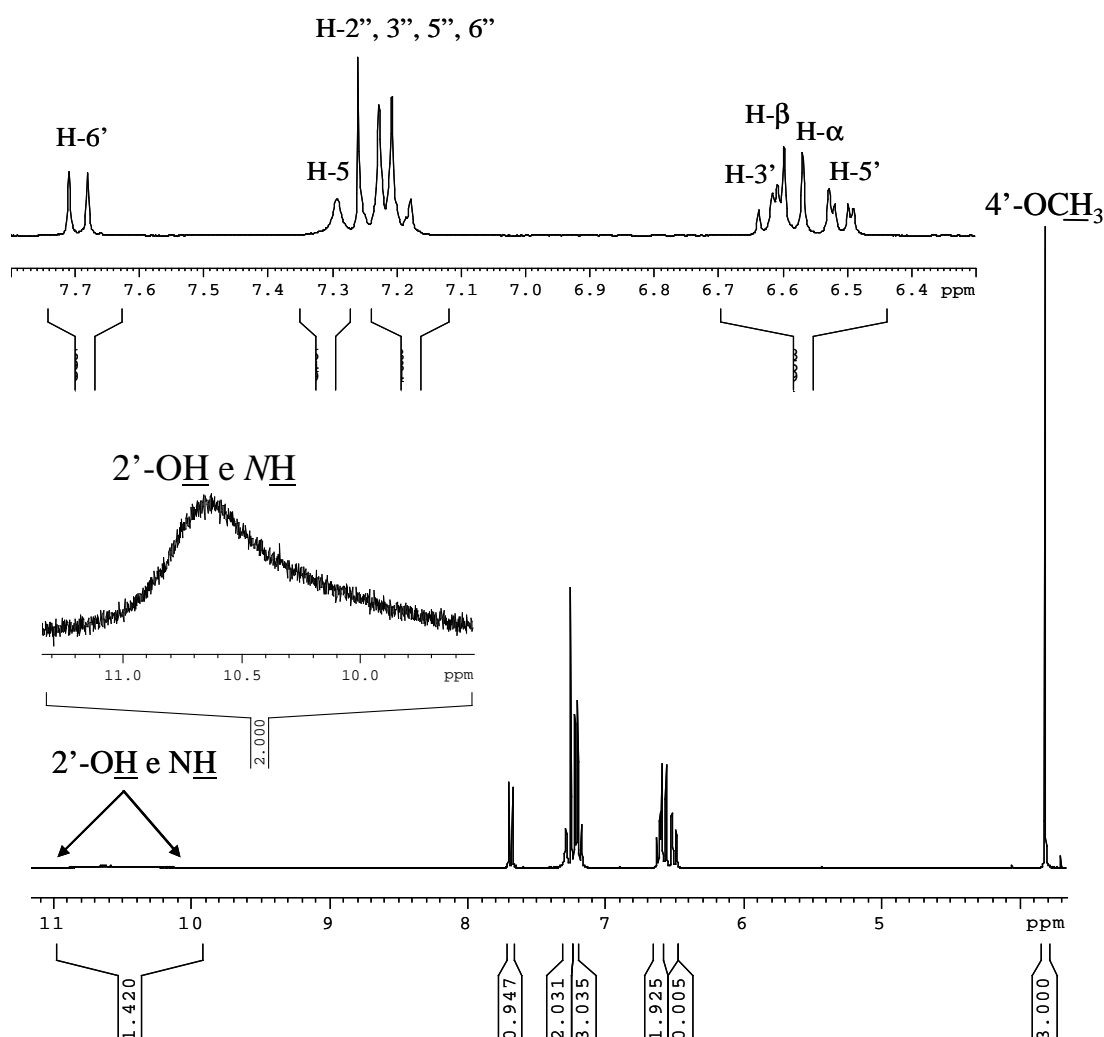


Figura 19 – Espectro de RMN de ¹H e ampliação do (Z)-4-(4-cloroestiril)-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1H-pirazol (**82g**).

A introdução de grupos metoxilo no anel A provoca desvios nas ressonâncias dos prótons deste anel. Em geral, os grupos metoxilo exercem um efeito protector sob os prótons em posição *orto* e *para* (Ver Tabelas 18 e 19).

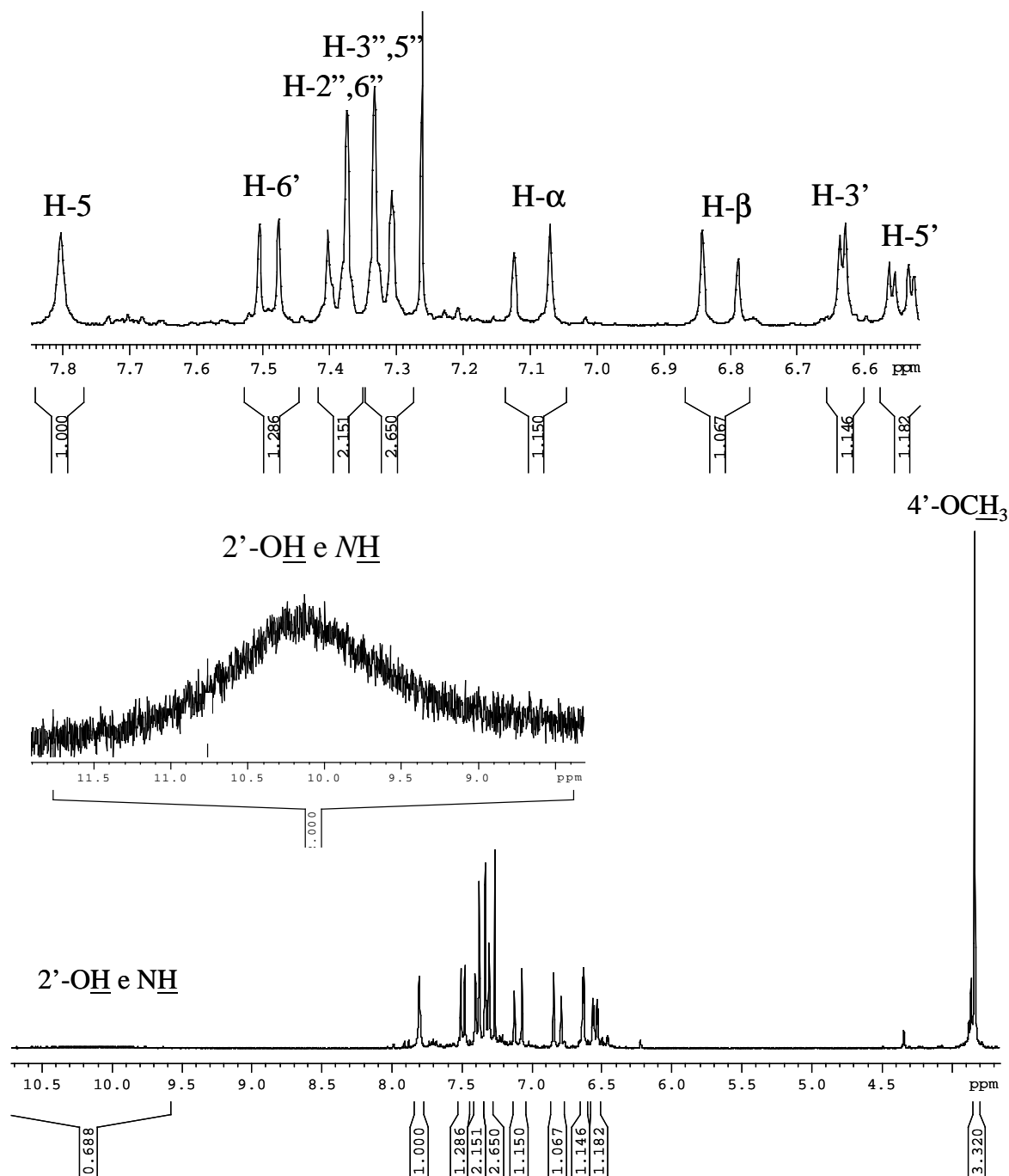


Figura 20 – Espectro de RMN de ^1H e ampliação do *(E)*-4-(4-cloroestiril)-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1*H*-pirazol (**83g**).

Pela multiplicidade dos sinais do anel A é possível deduzir o padrão de substituição deste anel, em particular a posição do(s) grupo(s) metoxilo:

- na presença de um grupo metoxilo na posição 4' o sinal de H-5' surge em forma de duplo duplete, o sinal de H-6' em forma de duplete, e o de H-3' é um duplete com uma constante de acoplamento de $J=1,7-2,6$ Hz, por se tratar de um acoplamento a longa distância com H-5';

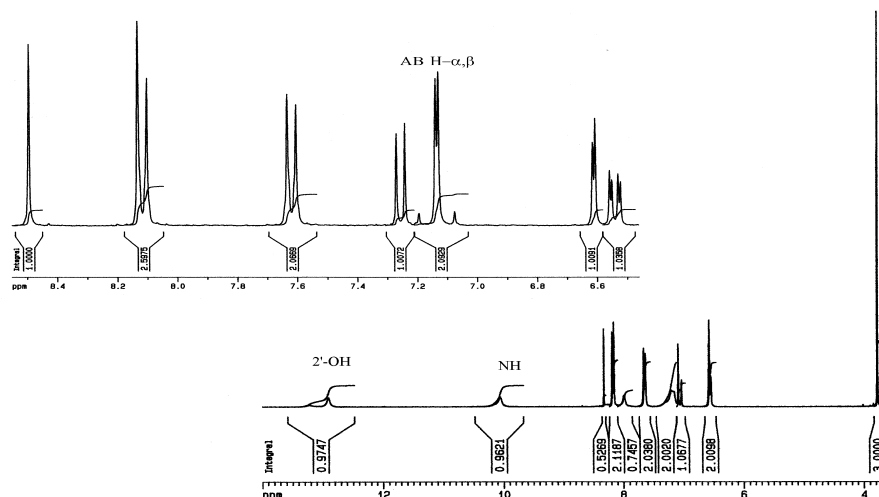


Figura 21 – Espectro de RMN de ¹H de 3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-4-(4-nitroestiril)-1H-pirazol (**83o**); (Em cima: espectro em DMSO com TFA, em baixo: espectro em DMSO sem TFA).

- quando o grupo metoxilo se encontra na posição 6', H-5' e H-3' são duplos dupletos, enquanto que o sinal devido à ressonância de H-4' se mantém um duplo duplete ou um tripleto;
- a presença de dois grupos metoxilo nas posições 4' e 6' provoca o aparecimento de dois dupletos correspondentes às ressonâncias de H-3' e H-5' que acoplam a longa distância. Por este motivo a constante de acoplamento entre estes prótons é de $J = 1,9-2,4$ Hz.

Outros sinais característicos destes compostos são devidos à ressonância dos prótons do anel B:

- nos pirazóis (**82a,b,c,d**) e (**83a,b,c,d**) a ressonância dos prótons H-2'',6'' surge na maior parte dos derivados como um multipeto, mas pode ser também um duplete ou um duplo duplete. A ressonância do próton H-4'' surge em alguns derivados como um tripleto ou como triplo tripleto, mas na maior parte dos casos observa-se um multipeto e a ressonância dos prótons H-3'',5'' surge também como um multipeto ou como um duplo duplete, como acontece nos derivados (**83a,c,d**);

➤ nos pirazóis (**82e-l**) e (**83e-q**) a presença de um substituinte na posição 4'', é evidenciada pela ausência do sinal correspondente à ressonância do protão H-4''. Os sinais de H-2'',6'' e H-3'',5'' surgem agora como dupletos e os desvios químicos destes protões sofrem alterações significativas consoante o substituinte na posição 4''. Verifica-se que a presença de substituintes sacadores de electrões como o grupo nitro ou o trifluorometilo provocam a desprotecção dos protões H-3'',5'' e de H-β. Pelo contrário, se o substituinte nessa posição for um grupo dador de electrões como o grupo etoxilo, estes protões encontram-se mais protegidos e a sua ressonância sofre um desvio acentuado para menores valores de frequência, assim como a ressonância de H-β.

Comparando os espectros dos isómeros (*Z*) com os dos isómeros (*E*) verifica-se que as ressonâncias dos protões do anel A são semelhantes nos dois isómeros. Contudo, os desvios químicos característicos da ressonância dos protões H-α, H-β e H-5 surgem a menores valores de frequência no caso dos isómeros (*Z*). Este facto poderá estar relacionado com a orientação no espaço, do anel B. Devido ao impedimento estéreo o anel B não será coplanar com o anel do pirazol, o que implicará a ausência de conjugação electrónica entre estes dois anéis. Estes efeitos poderão exercer um efeito protector nos protões H-α, H-β e H-5.

Através da análise dos espectros de RMN de ^{13}C dos 4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**82a-l**) e (**83a-q**) (Tabelas 20 e 21), facilmente se identificam os sinais:

- na zona alifática do espectro a $\delta = 55,2\text{--}56,4$ ppm, correspondentes à ressonância de carbonos de grupos metoxilo (OCH_3). Nos derivados metoxilados (**82b-d, f-h, j-l**) e (**83b-d, f-h, j-l, n-p**) os carbonos que estão directamente ligados aos grupos metoxilo são os mais desprotegidos ($\delta = 157,6\text{--}162,8$ ppm), [por exemplo, nos compostos (**82g**) e (**83g**) C-4' é o carbono mais desprotegido, (Figuras 22 e 23)];
- correspondentes à ressonância dos carbonos do grupo etoxilo a $\delta = 14,8$ ppm (OCH_2CH_3) e a $\delta = 63,3\text{--}63,5$ ppm (OCH_2CH_3) no caso dos compostos (**82i-l**) e (**83i-l**);
- a $\delta = 126,0$ ppm, observa-se para o derivado (**83q**), o sinal devido à ressonância do carbono do grupo trifluorometilo sob a forma de um quarteto com uma constante

de acoplamento de $J = 284,6$ Hz. Neste derivado o sinal devido à ressonância de C-4'' também é um quarteto ($J = 31,8$ Hz) que surge a $\delta = 128,7$ ppm;

- a $\delta = 137,8$ – $149,0$ ppm correspondente à ressonância de C-3;
- a $\delta = 114,4$ – $117,8$ ppm correspondente à ressonância de C-4 dos derivados **(82a-l)** e a $\delta = 117,6$ – $119,5$ ppm nos espectros dos derivados **(83a-q)**. Verifica-se que C-4 se encontra mais protegido nos derivados (Z). Este efeito pode ser devido à ausência de coplanaridade e conjugação com o anel B;
- a $\delta = 127,3$ – $131,6$ ppm correspondente à ressonância de C-5 nos derivados **(82a-l)** e a $\delta = 127,4$ – $134,1$ ppm nos espectros dos derivados **(83a-q)**;
- a $\delta = 155,5$ – $157,9$ ppm correspondente à ressonância de C-2';

As figuras 22 e 23 apresentam como exemplos os espectros de RMN de ^{13}C dos derivados **(82g)** e **(83g)**.

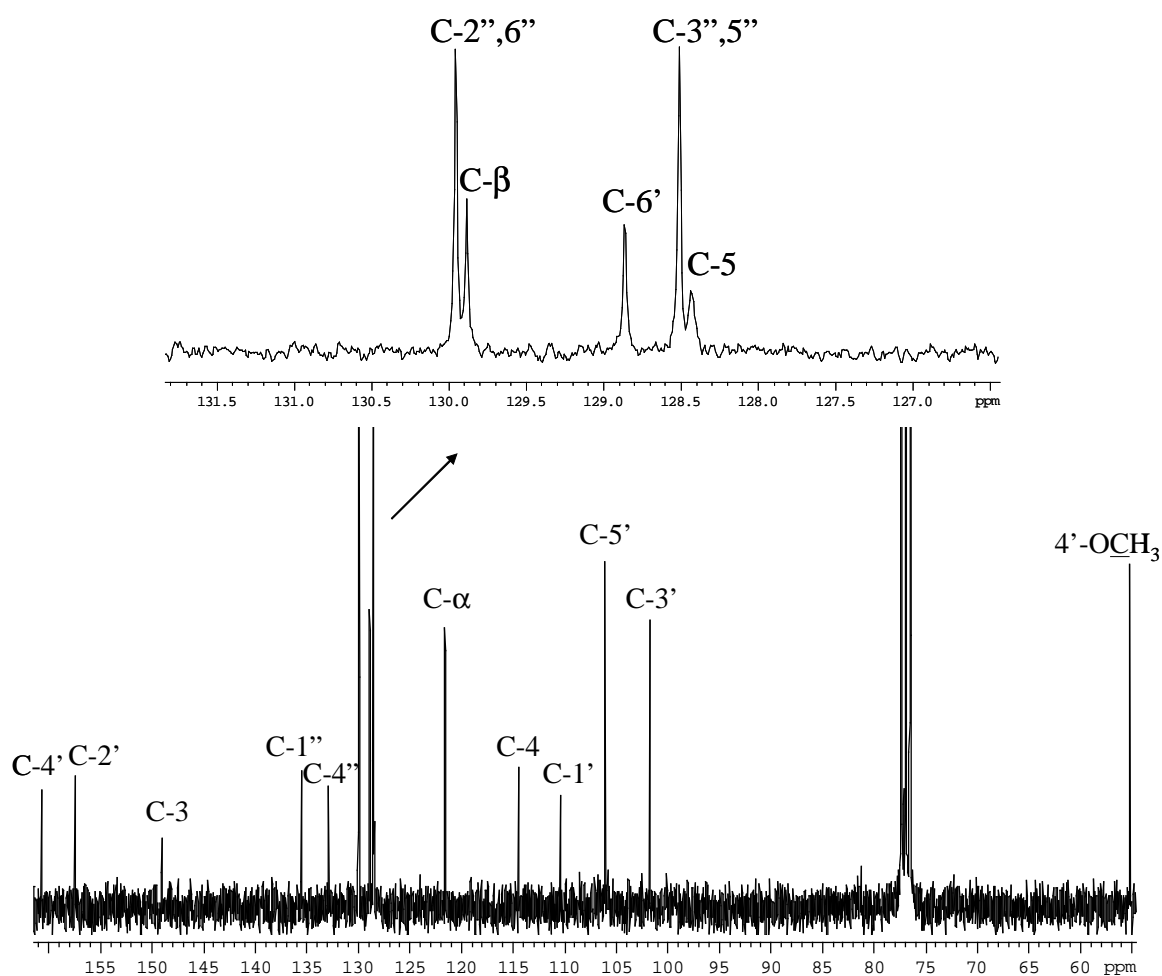


Figura 22 – Espectro de RMN de ^{13}C e ampliação do (Z)-4-(4-cloroestiril)-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1H-pirazol **(82g)**.

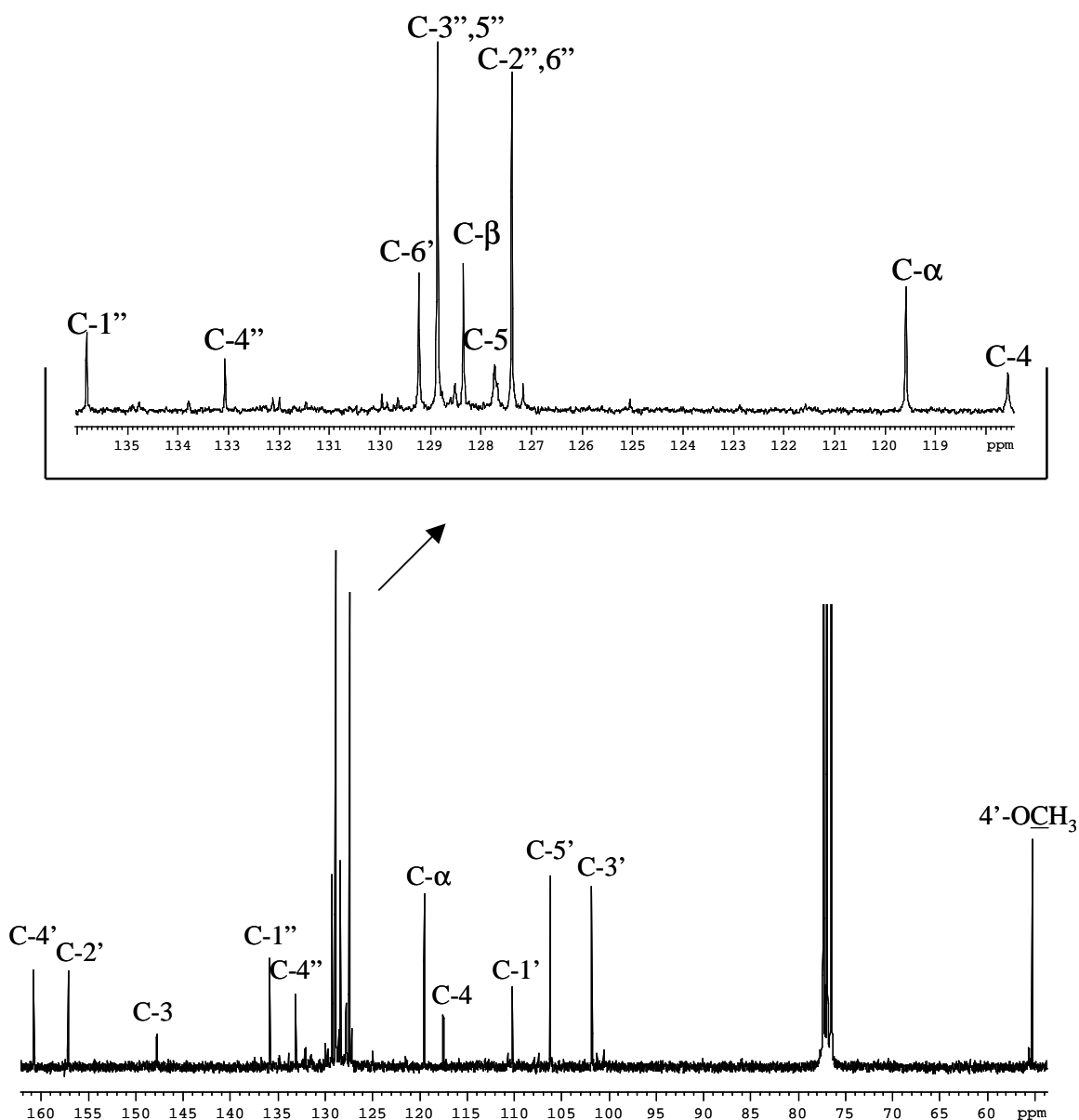


Figura 23 – Espectro de RMN de ^{13}C e ampliação do (*E*)-4-(4-cloroestiril)-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1*H*-pirazol (**83g**).

A interpretação dos espectros de RMN de ^{13}C dos pirazóis (**82a-l**) e (**83a-q**) foi feita com auxílio de experiências bidimensionais de correlação espectroscópica heteronuclear (HSQC e HMBC). Apresentam-se como exemplo os espectros bidimensionais de HSQC e de HMBC do derivado (**83g**). A obtenção dos espectros de HSQC possibilitou o assinalamento inequívoco dos sinais correspondentes aos carbonos protonados (**Figura 24, Tabelas 20 e 21**). O assinalamento dos sinais correspondentes aos carbonos quaternários foi possível recorrendo à análise das conectividades observadas no

espectro de HMBC (Figuras 25 e 26) ($4'\text{-OCH}_3 \rightarrow \text{C-4}'$; Figura 25, Estrutura I); ($\text{H-}\alpha \rightarrow \text{C-3, C-4, C-5, C-1}'', \text{C-}\beta$); ($\text{H-}\beta \rightarrow \text{C-}\alpha, \text{C-4, C-2}'', 6'', \text{C-1}''$) (Figura 26, Estrutura I); ($\text{H-5} \rightarrow \text{C-3, C-4, C-}\alpha$); ($\text{H-6}' \rightarrow \text{C-2}', \text{C-3, C-4}'$); ($\text{H-3}' \rightarrow \text{C-2}', \text{C-1}', \text{C-4}'$ e $\text{C-5}'$) (Figura 26, Estrutura II); ($\text{H-2}'', 6'' \rightarrow \text{C-4}''$); ($\text{H-3}'', 5'' \rightarrow \text{C-1}''$) (Figura 26, Estrutura III).

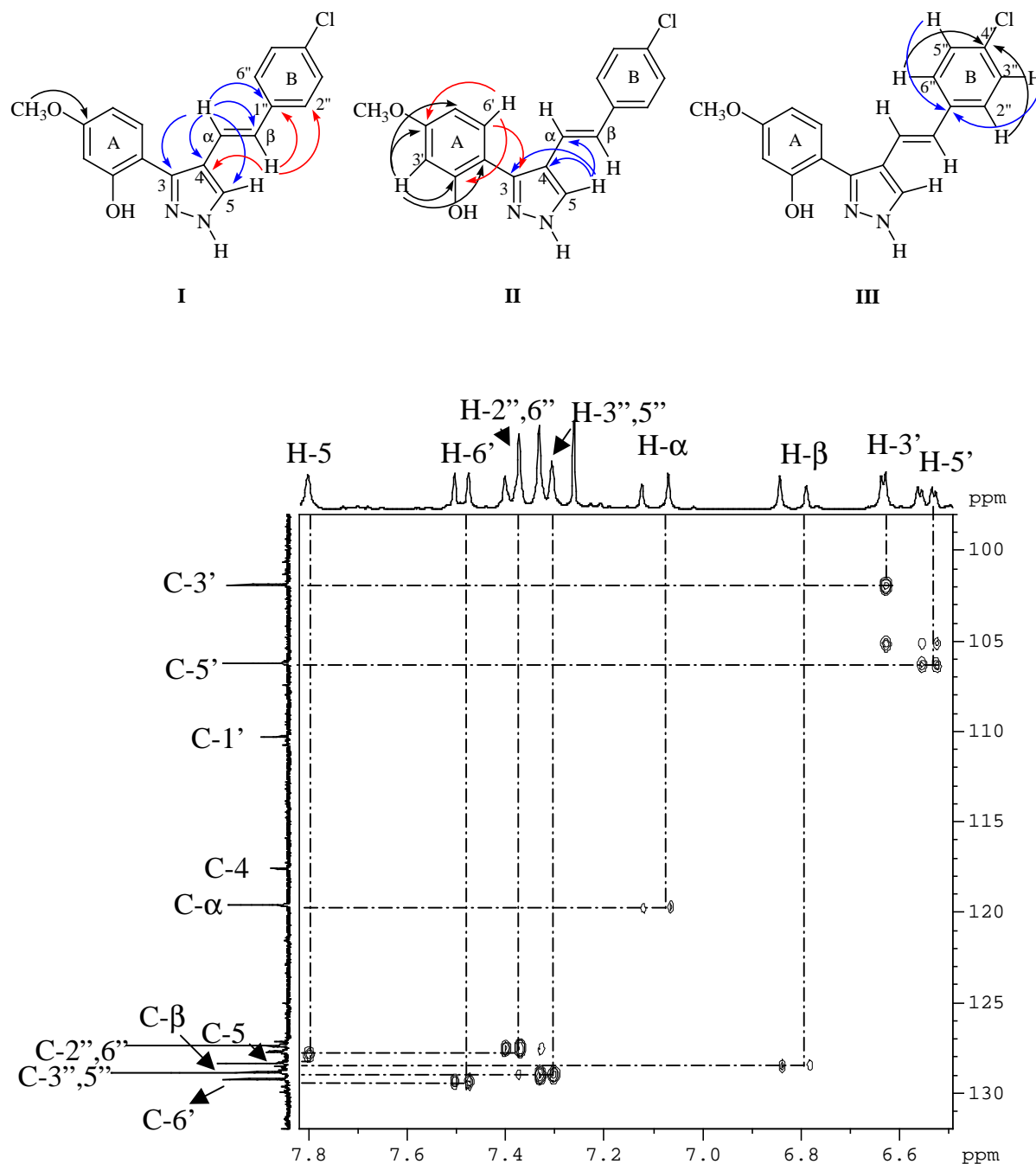


Figura 24 – Ampliação do espectro de HSQC do (*E*)-4-(4-cloroestiril)-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1*H*-pirazol (**83g**).

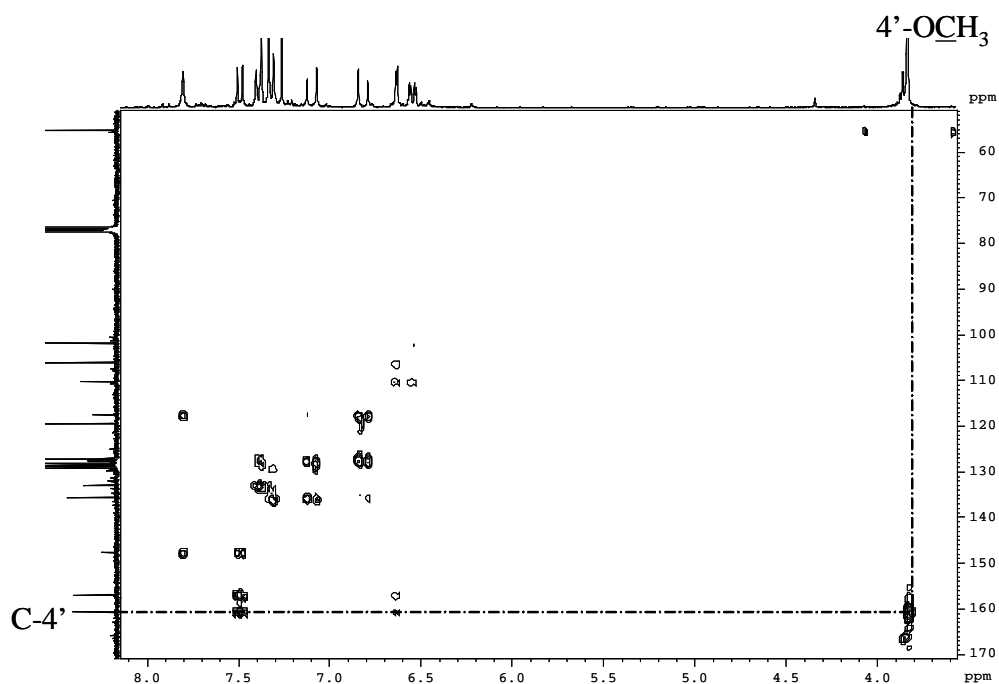


Figura 25 – Espectro de HMBC do (*E*)-4-(4-cloroestiril)-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1*H*-pirazol (**83g**).

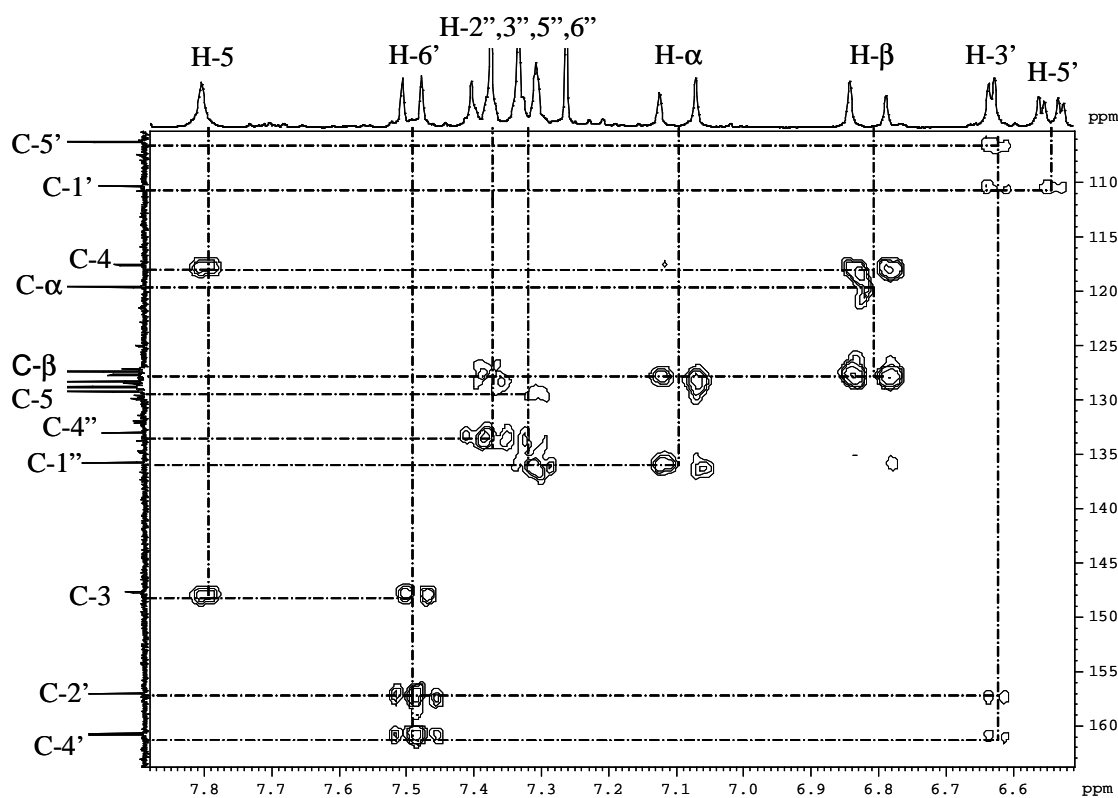


Figura 26 – Ampliação do espectro de HMBC do (*E*)-4-(4-cloroestiril)-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1*H*-pirazol (**83g**).

Composto Sinal	82a	82b	82c	82d	82e	82f	82g	82h	82i	82j	82k	82l
4''-OCH ₂ CH ₃	—	—	—	—	—	—	—		14,8	14,8	14,8	14,8
4''-OCH ₂ CH ₃	—	—	—	—	—	—	—		63,4	63,4	63,4	63,3
4'-OCH ₃	—	—	55,2	55,4	—	—	55,3	55,4	—	—	55,3	55,3
6'-OCH ₃	—	55,4	—	55,3	—	55,6	—	55,2	—	56,4	—	55,3
C-4	115,5	117,4	114,6	117,1	115,1	115,4	114,4	116,8	115,7	117,8	115,1	117,3
C-3'	116,9	102,8	101,7	93,3	116,9	102,8	101,7	93,4	116,8	116,6	101,7	93,3
C-1'	117,2	106,8	110,5	99,7	117,1	106,9	110,3	99,7	117,3	110,8	110,5	99,8
C-5'	119,3	109,0	106,0	91,3	119,3	109,3	106,1	91,2	119,3	107,2	105,9	91,2
C-α	120,8	121,1	120,8	121,3	121,5	119,9	121,6	122,0	119,0	---	119,1	119,9
C-5	127,3	131,4	128,8	131,4	128,6	130,7	128,4	131,0	128,6	---	128,3	131,6
C-6'	128,2	157,9	129,0	158,7	128,1	157,7	128,9	158,6	128,1	159,2	128,9	158,7
C-2'',6''	128,3	128,3	128,3	128,5	129,96	128,5	130,0	129,8	129,9	129,9	129,9	129,7
C-3'',5''	128,7	128,5	128,6	128,4	128,5	127,9	128,5	128,4	114,2	114,3	114,2	114,2
C-4''	127,1	126,9	127,2	126,9	132,9	132,5	132,9	132,4	158,1	157,2	158,1	157,8
C-4'	129,4	130,3	160,5	161,8	129,5	130,7	160,7	161,8	129,27	131,2	160,6	161,7
C-β	131,3	128,0	131,0	127,6	130,0	126,0	129,9	126,3	131,0	131,2	131,0	127,4
C-1''	137,0	138,1	137,0	138,2	135,4	136,0	135,4	136,5	129,34	131,2	129,4	130,3
C-3	148,9	142,6	148,4	143,2	148,9	147,7	149,0	144,1	148,7	141,7	143,8	142,7
C-2'	155,9	155,5	157,2	156,5	155,8	155,5	157,4	156,5	155,8	156,6	157,4	156,5

Tabela 20 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹³C de (Z)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis (**82a-l**).

Não foi possível atribuir inequivocamente os carbonos assinalados a tracejado (---) razão pela qual se omitiram estes valores.

Composto Sinal	83a	83b	83c	83d	83e	83f	83g	83h	83i	83j	83k	83l	83m	83n	83o	83p	83q
4''-OCH ₂ CH ₃	—	—	—	—	—	—	—	—	14,8	14,8	14,8	14,8	—	—	—	—	—
4''-OCH ₂ CH ₃	—	—	—	—	—	—	—	—	63,5	63,4	63,5	63,4	—	—	—	—	—
4'-OCH ₃	—	—	55,3	55,5	—	—	55,3	55,6	—	—	55,3	55,4	—	—	55,7	55,4	—
6'-OCH ₃	—	55,7	—	55,4	—	55,6	—	55,4	—	55,7	—	55,7	—	56,1	—	55,9	—
C-4	118,5	119,4	117,8	119,0	118,2	117,8	117,6	119,2	118,8	106,5	117,8	114,3	118,2	119,5	118,5	118,9	118,0
C-3'	116,9	109,4	101,8	91,5	117,0	102,8	101,9	91,6	116,9	102,8	101,8	102,8	117,1	109,4	102,6	90,5	117,1
C-1'	117,2	106,7	110,4	98,7	117,1	102,8	110,3	98,6	117,4	102,6	110,5	109,2	116,7	103,5	108,0	96,3	117,0
C-5'	119,5	103,1	106,2	93,7	119,6	109,3	106,2	93,6	119,5	109,2	106,1	109,0	120,3	102,8	106,4	94,1	119,6
C-α	118,9	119,4	119,0	119,0	119,4	119,9	119,6	119,5	116,6	116,9	116,7	---	124,5	123,5	123,6	123,9	121,4
C-5	127,6	130,7	127,6	130,9	127,7	130,7	127,7	130,9	127,5	130,2	127,4	---	134,1	133,5	133,4	133,6	127,9
C-6'	128,5	158,0	129,3	158,6	128,5	157,6	129,2	158,7	128,5	157,7	129,2	158,5	131,5 e 131,6	159,2	132,6	159,7	128,5
C-2'',6''	126,3	126,1	126,2	126,0	128,9	127,2	127,4	128,7	127,5	127,2	127,4	127,2	127,3	127,2	127,5	126,8	126,3
C-3'',5''	128,7	128,6	128,7	128,6	127,4	128,8	128,9	130,7	114,7	114,6	114,7	114,6	124,8	124,6	124,8	124,4	125,7
C-4''	129,5	131,1	127,5	127,2	133,2	132,7	133,1	133,1	158,6	158,3	158,6	158,3	146,6	146,7	147,0	146,2	128,7
C-4'	127,6	127,2	160,7	162,2	129,6	128,9	160,8	162,2	129,4	130,6	160,6	160,6	131,5 e 131,6	132,5	162,8	162,7	129,7
C-β	130,0	127,7	129,7	127,5	128,6	126,1	128,3	126,2	129,6	127,2	129,4	---	125,9	126,4	127,1	125,2	128,3
C-1''	137,2	137,8	137,3	137,5	135,7	136,1	135,8	136,1	129,9	129,7	129,9	---	145,1	144,5	144,8	144,5	140,6
C-3	147,8	138,6	147,7	145,1	147,7	140,9	147,7	148,8	147,5	146,7	147,6	---	142,5	138,3	142,5	137,8	143,2
C-2'	155,6	155,7	157,1	156,5	155,5	155,5	157,1	156,1	155,6	155,5	157,1	157,6	155,9	157,5	157,5	157,9	155,6

Tabela 21 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹³C de (*E*)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**83a-q**).

Não foi possível atribuir inequivocamente os carbonos assinalados a tracejado (---) razão pela qual se omitiram estes valores.

3.2. Caracterização por espectrometria de massa

Os pirazóis, devido ao seu carácter aromático, são compostos muito estáveis nas condições em que são obtidos os espectros de massa de impacto electrónico. Por isso, o ião molecular é o pico base, em alguns casos, ou então apresenta uma elevada intensidade relativa (**Figura 27**). A maioria dos outros iões apresentam baixas intensidades relativas o que comprova a estabilidade destes pirazóis. Como exemplo, apresenta-se na figura 27 o espectro de massa do (*Z*)-4-(4-cloroestiril)-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1*H*-pirazol (**82g**).

Os espectros de massa de impacto electrónico dos pirazóis (**82a-l**) e (**83a-q**) apresentam o fragmento do tipo $[M-H]^+$ com intensidades relativas variáveis. Esta fragmentação é muito comum em pirazóis e deve-se à perda de diferentes protões do anel pirazólico, que será a perda de H-5 ou H-1, no caso dos pirazóis (**82a-l**) e (**83a-q**). Outra eliminação comum em pirazóis, embora não seja tão nítida como a anterior, é a eliminação de HCN. Os fenóis apresentam como perdas características a eliminação de CO ou de HCO, no entanto os espectros de massa dos pirazóis (**82**) e (**83**) não apresentam perdas do tipo $[M-CO]^+$ ou $[M-HCO]^+$. Provavelmente a ponte de hidrogénio que se estabelece entre o hidrogénio do grupo hidroxilo e o N-2 impede o rearranjo de hidrogénio favorável àquelas eliminações (**Esquema 50**).

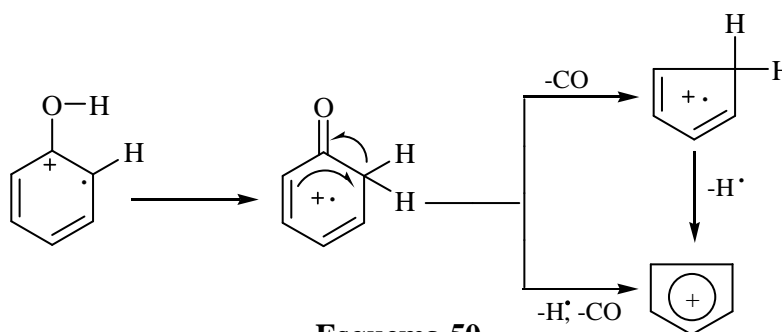
Os fragmentos mais significativos são, muito provavelmente, específicos destes pirazóis (**82a-l**) e (**83a-q**). Assim encontram-se fragmentos:

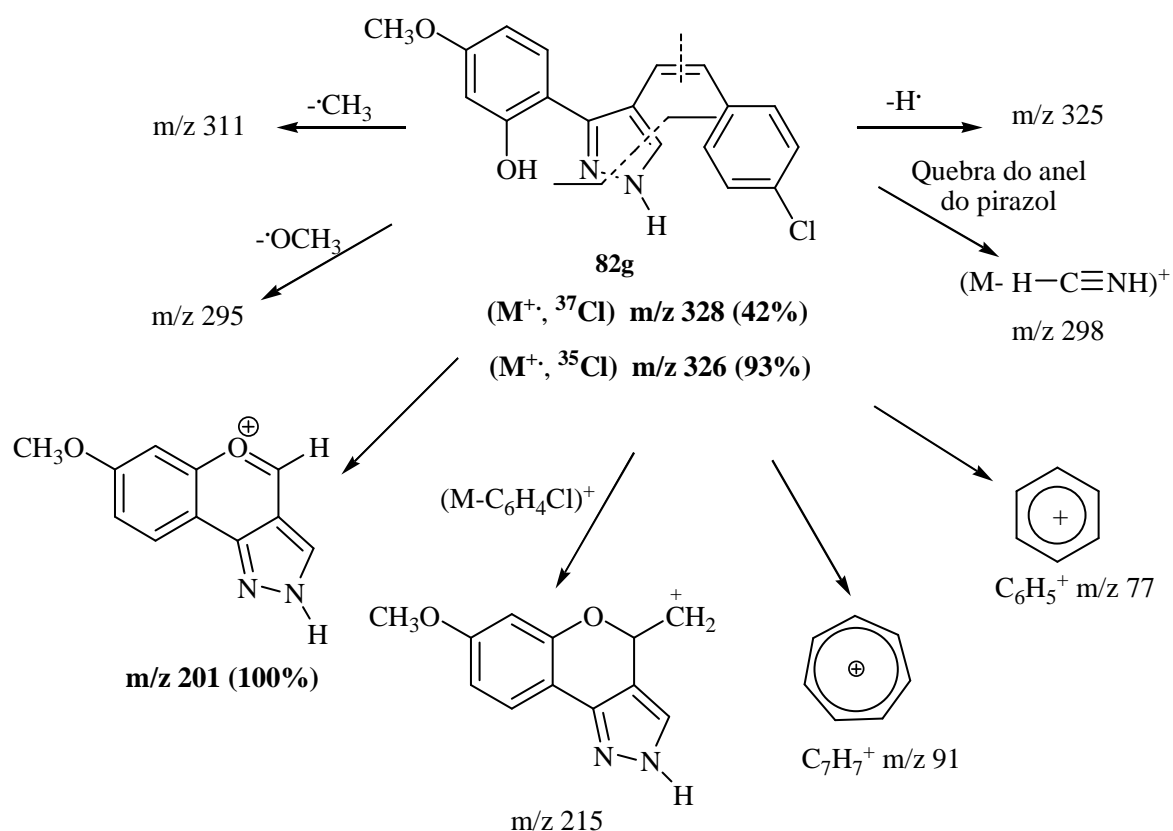
- do tipo $[M-91]^+$, $[M-77]^+$ e $[M-17]^+$ podendo resultar de clivagens do grupo estirilo e do grupo 2'-hidroxilo;
- a m/z 77 correspondente ao ião $C_6H_5^+$;
- do tipo $[M-CH_3]^+$ e $[M-OCH_3]^+$, a m/z variável consoante o padrão de substituição do anel A e do anel B do grupo estirilo. Naturalmente este tipo de fragmentos não é observado nos pirazóis não substituídos no anel A como é o caso dos compostos (**82a,e,i**) e (**83a,e,i,m,q**);
- um fragmento do tipo $[M-HC\equiv NH]^+$ de m/z variável consoante o padrão de substituição do anel A e do grupo estirilo, correspondente a um tipo de fragmentação que sugere a quebra do anel pirazólico (**Esquema 51**).

Dependendo do substituinte presente no anel do grupo estirilo podem observar-se ainda outro tipo de fragmentos:

- nos compostos (**82e,f,g,h**) e (**83e,f,g,h**), que possuem o cloro como substituinte, observam-se fragmentos do tipo $[M-C_6H_4Cl]^+$, a m/z variável consoante o padrão de substituição do anel A. Outra característica importante nos espectros de massa destes compostos é a presença de picos típicos do padrão isotópico de compostos que possuem um átomo de cloro na sua estrutura (M^+ , ^{37}Cl) e (M^+ , ^{35}Cl) (**Figura 28**). No esquema 51 apenas se apresentam os valores de m/z para ^{35}Cl por serem os mais significativos;
- nos compostos (**82i,j,k,l**) e (**83i,j,k,l**), que possuem o grupo etoxilo como substituinte, observam-se fragmentos do tipo $[M-C_2H_5]^+$ e $[M-OC_2H_5]^+$, a m/z variável consoante o padrão de substituição do anel A;
- nos compostos (**83m,n,o,p**), que possuem o grupo nitro como substituinte, observam-se fragmentos do tipo $[M-HNO_2]^+$ e $[M-NO]^+$, devidos a diferentes fragmentações do grupo nitro e a m/z variável consoante o padrão de substituição do anel A;
- no composto (**83q**) observa-se o fragmento $[M-CF_3]^+$, devido à fragmentação do grupo trifluorometilo.

Em todos os compostos pode ainda ocorrer a clivagem do anel do grupo estirilo dando origem a um fragmento do tipo $[M-C_6H_4R]^+$ onde $R=H$, Cl , OC_2H_5 , NO_2 ou CF_3 . Pode ocorrer também a perda de um fragmento do tipo $[M-C_7H_6R]^+$, onde $R=H$, Cl , OC_2H_5 , NO_2 ou CF_3 , resultante da clivagem do grupo estirilo. O esquema 51 apresenta uma possível via de fragmentação do (*Z*)-4-(4-cloroestiril)-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1*H*-pirazol (**82g**).





Esquema 51

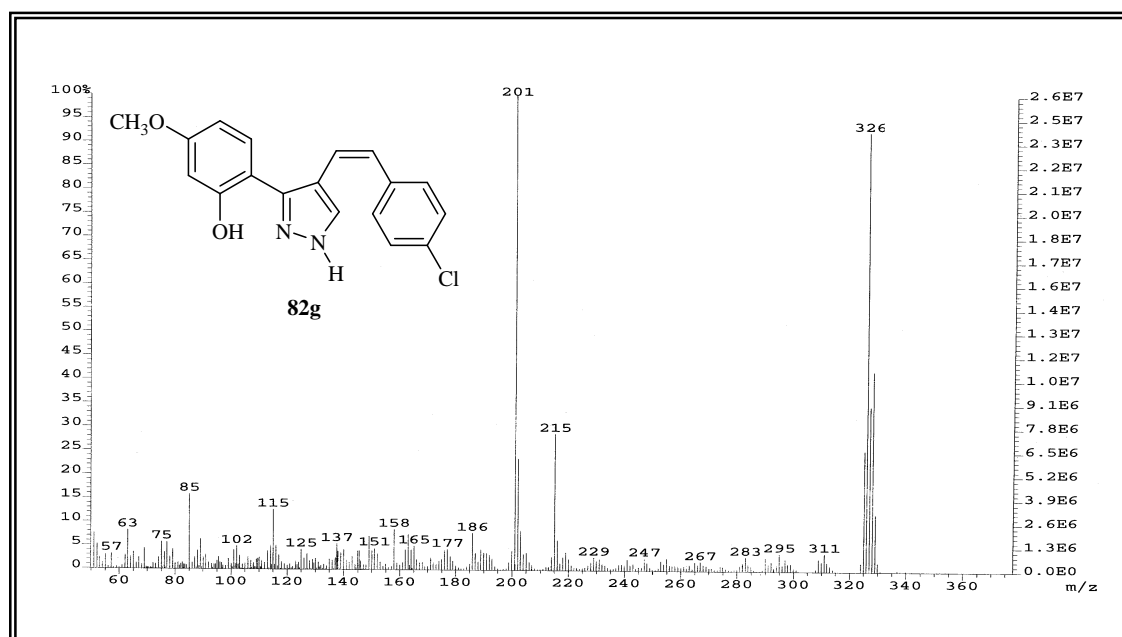


Figura 27 – Espectro de massa de impacto electrónico do (Z)-4-(4-cloroestiril)-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1H-pirazol (**82g**).

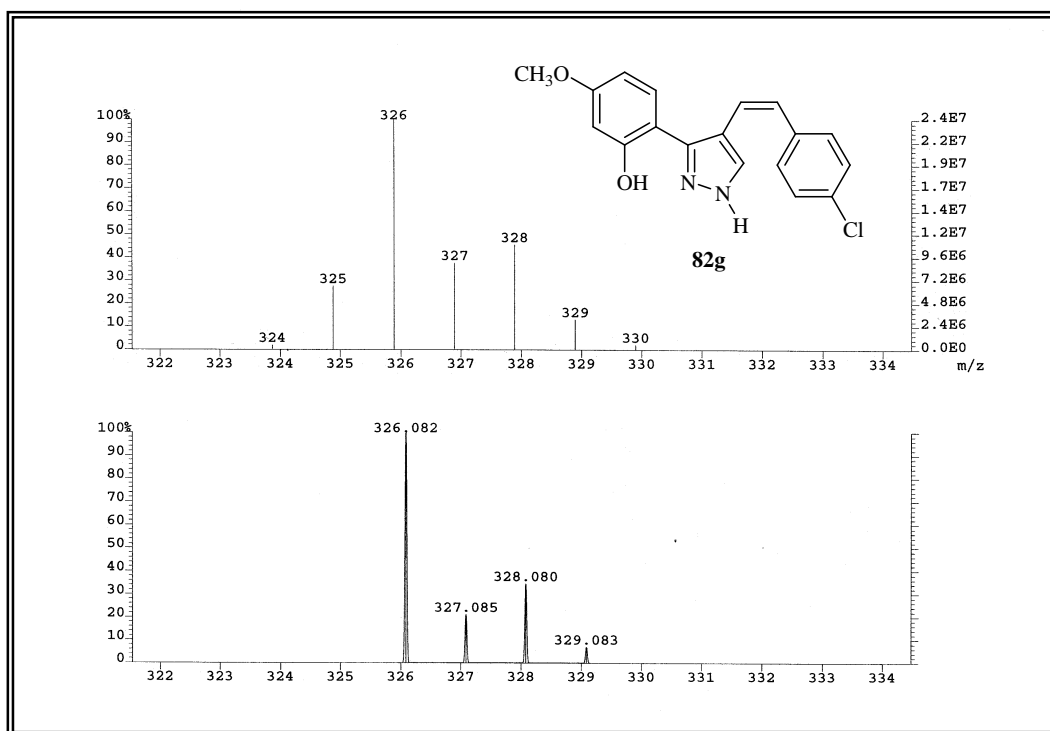


Figura 28 – Padrão isotópico do espectro de massa de impacto electrónico do (Z)-4-(4-cloroestiril)-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1H-pirazol (**82g**).

4. Procedimento Experimental

4.1. Reagentes, solventes, sílicas e equipamento utilizados

- A descrição dos reagentes e equipamento utilizados neste capítulo é similar à do capítulo anterior.

No Anexo 2 (página 153) são apresentadas as estruturas dos compostos cuja caracterização estrutural é descrita neste capítulo.

4.2. Síntese de (Z)- e (E)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis

A uma solução de 3-estirilcromona apropriada (**23a-p**) ou (**24a-q**) ($8,06 \times 10^{-1}$ mmol) em metanol p.a (20 ml), adicionou-se hidrato de hidrazina (0,08 ml; 1,61 mmol). A mistura reaccional foi deixada em agitação magnética à temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto. A evolução da reacção foi controlada por tlc e a reacção foi terminada quando se verificou o desaparecimento do reagente de partida. Após este período verteu-se a mistura reaccional sobre clorofórmio. Esta fase orgânica foi lavada com água destilada acidificada a pH = 5 (2x150 ml) e seca através de sulfato de sódio anidro. Para alguns derivados foi necessário efectuar uma purificação por cromatografia em camada fina ou por coluna e o eluente usado na purificação foi o clorofórmio. O composto puro foi obtido sob a forma de um resíduo sólido e cristalizado numa mistura de diclorometano/ciclo-hexano. Deste modo se obtiveram todos os (Z)- e (E)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis com bons rendimentos.

(Z)-4-Estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (82a); (88%), sólido branco (cristalizado em diclorometano/ciclo-hexano); **p.f.** 119-121°C.

RMN de ^1H : δ = 6,56 (d, 1H, J 11,9 Hz, H- α); 6,70 (d, 1H, J 11,9 Hz, H- β); 6,94 (ddd, 1H, J 7,5; 7,6 e 1,2 Hz, H-5'); 7,06 (dd, J 8,2 e 1,2 Hz, H-3'); 7,19-7,33 (m, 7H, H-2'',3'',4'',5'',6'', 4' e H-5); 7,84 (dd, 1H, J 7,6 e 1,6 Hz, H-6'); 9,99 (s largo, 1H, NH); 10,56 (s largo, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 115,5 (C-4); 116,9 (C-3'); 117,2 (C-1'); 119,3 (C-5'); 120,8 (C- α); 127,1 (C-4''); 127,3 (C-5); 128,2 (C-6'); 128,3 (C-2'',6''); 128,7 (C-3'',5''); 129,4 (C-4');

131,3 (C-β); 137,0 (C-1''); 148,9 (C-3); 155,9 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 262 (M⁺, 99); 261 [(M-H)⁺, 35]; 245 [(M-OH)⁺, 5]; 233 [(M-CHO)⁺, 6]; 216 (3); 206 (3); 190 (2); 185 [(M-C₆H₅)⁺, 27]; 171 (100); 165 (2); 152 (2); 140 (4); 131 (7); 115 (20); 102 (7); 89 (6); 77 (8); 63 (6).

Análise elementar: Calculado para (C₁₇H₁₄N₂O; Mr =262,306): C 77,84; H 5,38; N 10,68; Encontrado: C 77,94; H 5,63; N 10,31%.

(E)-4-Estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (83a); (75%), sólido branco (cristalizado em diclorometano/ciclo-hexano); **p.f.** 138-140°C.

RMN de ¹H: δ = 6,85 (d, 1H, *J* 16,2 Hz, H-α); 6,96 (t, 1H, *J* 7,6 e 7,4 Hz, H-5'); 7,08 (d, 1H, *J* 8,1 Hz, H-3'); 7,14 (d, 1H, *J* 16,2 Hz, H-β); 7,24-7,29 (m, 2H, H-4',4''); 7,35 (dd, 2H, *J* 7,2 e 7,7 Hz, H-3'',5''); 7,45 (d, 2H, *J* 7,2 Hz, H-2'',6''); 7,61 (dd, 1H, *J* 7,6 e 1,4 Hz, H-6'); 7,79 (s, 1H, H-5); 10,02 (s largo, 2H, NH e 2'-OH).

RMN de ¹³C: δ = 116,9 (C-3'); 117,2 (C-1'); 118,5 (C-4); 118,9 (C-α); 119,5 (C-5'); 126,3 (C-2'',6''); 127,6 (C-5,4'); 128,5 (C-6'); 128,7 (C-3'',5''); 129,5 (C-4''); 130,0 (C-β); 137,2 (C-1''); 147,8 (C-3); 155,6 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 262 (M⁺, 87); 261 [(M-H)⁺, 27]; 245 [(M-OH)⁺, 4]; 233 [(M-CHO)⁺, 5]; 216 (3); 206 (3); 189 (4); 185 [(M-C₆H₅)⁺, 26]; 171 (100); 165 (2); 155 (2); 140 (4); 131 (5); 115 (25); 102 (8); 89 (7); 77 (11); 63 (8).

Análise elementar: Calculado para (C₁₇H₁₄N₂O; Mr =262,306): C 77,84; H 5,38; N 10,68; Encontrado: C 77,71; H 5,60; N 10,89 %.

(Z)-4-Estiril-3-(2-hidroxi-6-metoxifenil)-1H-pirazol (82b); (89%), sólido branco (cristalizado em diclorometano/ciclo-hexano); **p.f.** 109-111°C.

RMN de ¹H: δ = 3,70 (s, 3H, 6'-OCH₃); 6,52 (dd, 1H, *J* 12,1 e 1,1 Hz, H-α); 6,76 (d, 1H, *J* 12,1 Hz, H-β); 6,81 (d, 1H, *J* 8,3 Hz, H-5'); 6,93 (dd, 1H, *J* 8,4 e 0,7 Hz, H-3'); 7,20-7,29 (m, 5H, H-2'',3'',4'',5'',6''); 7,53 (dt, 1H, *J* 8,3 e 8,4 Hz, H-4'); 7,56 (d, 1H, *J* 1,1 Hz, H-5).

RMN de ¹³C: δ = 55,4 (6'-OCH₃); 102,8 (C-3'); 106,8 (C-1'); 109,0 (C-5'); 117,4 (C-4); 121,1 (C-α); 126,9 (C-4''); 128,0 (C-β); 128,3 (C-2'',6''); 128,5 (C-3'',5''); 130,3 (C-4');

131,4 (C-5); 138,1 (C-1''); 142,6 (C-3); 155,5 (C-2'); 157,9 (C-6').

EM (IE) m/z (int. rel.): 292 (M^+ , 34); 291 $[(M-H)^+]$, 4]; 279 (13); 275 $[(M-OH)^+]$, 2]; 261 $[(M-OCH_3)^+]$, 5]; 247 (2); 217 (22); 201 (100); 186 (28); 173 (10); 158 (6); 146 (3); 131 (3); 116 (3); 105 (9); 91 (13); 83 (22); 77 (16); 63 (10).

Análise elementar: Calculado para ($C_{18}H_{16}N_2O_2$; Mr =292,332): C 73,95; H 5,52; N 9,58; Encontrado: C 73,92; H 5,78; N 9,33%.

(E)-4-Estiril-3-(2-hidroxi-6-metoxifenil)-1H-pirazol (83b); (40%), sólido branco (cristalizado em diclorometano/ciclo-hexano); **p.f.** 181-183°C.

RMN de 1H (T = 45°C): δ = 3,75 (s, 3H, 6'-OCH₃); 6,56 (dd, 1H, *J* 8,3 e 0,8 Hz, H-5'); 6,69 (dd, 1H, *J* 8,3 e 0,8 Hz, H-3'); 6,79 (AB, 1H, *J* 16,5 Hz, H- α); 6,82 (AB, 1H, *J* 16,5 Hz, H- β); 7,18 (tt, 1H, *J* 7,2 e 1,4 Hz, H-4''); 7,23-7,30 (m, 3H, H-3'',5'' e 4'); 7,34-7,37 (m, 2H, H-2'',6''); 7,89 (s largo, 1H, H-5).

RMN de ^{13}C : δ = 55,7 (6'-OCH₃); 103,1 (C-5'); 106,7 (C-1'); 109,4 (C-3'); 119,4 (C- α ,4); 126,1 (C-2'',6''); 127,2 (C-4'); 127,7 (C- β); 128,6 (C-3'',5''); 130,7 (C-5); 131,1 (C-4''); 137,8 (C-1''); 138,6 (C-3); 155,7 (C-2'); 158,0 (C-6').

EM (IE) m/z (int. rel.): 292 (M^+ , 100); 276 (6); 261 $[(M-OCH_3)^+]$, 10]; 247 (2); 231 (2); 215 $[(M-C_6H_5)^+]$, 2]; 201 (87); 189 $[(M-C_8H_7)^+]$, 3]; 186 (20); 171 (2); 165 (4); 149 (3); 146 (5); 128 (3); 115 (12); 105 (2); 102 (4); 91 (6); 83 (4); 77 (6); 69 (2); 65 (4); 57 (4).

EMAR (IE⁺): Encontrado, 292,1213; Calculado para ($C_{18}H_{16}N_2O_2$), 292,1212.

(Z)-4-Estiril-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1H-pirazol (82c); (89%), sólido beje (cristalizado em diclorometano/ciclo-hexano); **p.f.** 102-104°C.

RMN de 1H : δ = 3,80 (s, 3H, 4'-OCH₃); 6,51 (dd, 1H, *J* 8,6 e 2,4 Hz, H-5'); 6,51 (d, 1H, *J* 11,6 Hz, H- α); 6,60 (d, 1H, *J* 2,4 Hz, H-3'); 6,65 (d, 1H, *J* 11,6 Hz, H- β); 7,16-7,32 (m, 5H, H-2'',3'',5'',6'' e H-5); 7,20 (t, 1H, *J* 7,1 Hz, H-4''); 7,73 (d, 1H, *J* 8,6 Hz, H-6'); 10,64 (s largo, 2H, NH e 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 55,2 (4'-OCH₃); 101,7 (C-3'); 106,0 (C-5'); 110,5 (C-1'); 114,6 (C-4); 120,8 (C- α); 127,2 (C-4''); 128,3 (C-2'',6''); 128,6 (C-3'',5''); 128,8 (C-5); 129,0 (C-6'); 131,0 (C- β); 137,0 (C-1''); 148,4 (C-3); 157,2 (C-2'); 160,5 (C-4').

EM (IE) m/z (int. rel.): 292 (M^+ , 100); 291 $[(M-H)^+]$, 28]; 277 $[(M-CH_3)^+]$, 12]; 261 $[(M-OCH_3)^+]$, 5]; 249 (4); 231 (3); 221 (3); 215 $[(M-C_6H_5)^+]$, 28]; 202 (22); 201 (95); 191 (3); 186 (6); 178 (4); 167 (3); 158 (8); 152 (5); 146 (7); 128 (6); 119 (1); 115 (19); 102 (5); 91 (9); 77 (12); 69 (5); 63 (10).

Análise elementar: Calculado para ($C_{18}H_{16}N_2O_2$; Mr =292,332): C 73,95; H 5,52; N 9,58; Encontrado: C 73,70; H 5,56; N 9,23%.

(E)-4-Estiril-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1H-pirazol (83c); (70%), sólido branco (cristalizado em diclorometano/ciclo-hexano); **p.f.** 115-116°C.

RMN de 1H : δ = 3,82 (s, 3H, 4'-OCH₃); 6,54 (dd, 1H, J 8,6 e 2,4 Hz, H-5'); 6,63 (d, 1H, J 2,4 Hz, H-3'); 6,87 (d, 1H, J 16,2 Hz, H- β); 7,13 (d, 1H, J 16,2 Hz, H- α); 7,26 (t, 1H, J 7,3 Hz, H-4''); 7,36 (dd, 2H, J 7,3 e 7,8 Hz, H-3'',5''); 7,46 (d, 2H, J 7,8 Hz, H-2'',6''); 7,53 (d, 1H, J 8,6 Hz, H-6'); 7,79 (s, 1H, H-5); 10,18 (s largo, 2H, NH e 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 55,3 (4'-OCH₃); 101,8 (C-3'); 106,2 (C-5'); 110,4 (C-1'); 117,8 (C-4); 119,0 (C- α); 126,2 (C-2'',6''); 127,5 (C-4''); 127,6 (C-5); 128,7 (C-3'',5''); 129,3 (C-6'); 129,7 (C- β); 137,3 (C-1''); 147,7 (C-3); 157,1 (C-2'); 160,7 (C-4').

EM (IE) m/z (int. rel.): 292 (M^+ , 100); 291 $[(M-H)^+]$, 26]; 277 $[(M-CH_3)^+]$, 5]; 261 $[(M-OCH_3)^+]$, 4]; 249 (3); 231 (3); 221 (2); 215 $[(M-C_6H_5)^+]$, 25]; 202 (22); 201 $[(M-C_7H_7)^+]$, 96]; 186 (5); 178 (3); 158 (5); 146 (11); 128 (2); 115 (14); 102 (4); 91 (5); 77 (6); 69 (2); 63 (4).

Análise elementar: Calculado para ($C_{18}H_{16}N_2O_2$; Mr =292,332): C 73,95; H 5,52; N 9,58; Encontrado: C 73,77; H 5,62; N 9,34%.

(Z)-4-Estiril-3-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol (82d); (81%), sólido bege (cristalizado em diclorometano/ciclo-hexano); **p.f.** 78-79°C.

RMN de 1H : δ = 3,75 (s, 3H, 6'-OCH₃); 3,81 (s, 3H, 4'-OCH₃); 6,11 (d, 1H, J 2,1 Hz, H-5'); 6,15 (d, 1H, J 12,0 Hz, H- α); 6,21 (d, 1H, J 2,1 Hz, H-3'); 6,45 (d, 1H, J 12,0 Hz, H- β); 7,18-7,30 (m, 3H, H-3'',4'',5''); 7,29 (s, 1H, H-5); 7,34 (d, 2H, J 7,1 Hz, H-2'',6'').

RMN de ^{13}C : δ = 55,3 (6'-OCH₃); 55,4 (4'-OCH₃); 91,3 (C-5'); 93,3 (C-3'); 99,7 (C-1'); 117,1 (C-4); 121,3 (C- α); 126,9 (C-4''); 127,6 (C- β); 128,4 (C-3'',5''); 128,5 (C-2'',6''); 131,4 (C-5); 138,2 (C-1''); 143,2 (C-3); 156,5 (C-2'); 158,7 (C-6'); 161,8 (C-4').

EM (IE) m/z (int. rel.): 322 (M^+ , 94); 321 $[(M-H)^+]$, 13]; 309 (14); 291 $[(M-OCH_3)^+]$, 15]; 279 (3); 259 (4); 247 (21); 231 (100); 216 (14); 203 (7); 187 (6); 179 (2); 173 (4); 161 (7); 152 (4); 131 (3); 115 (10); 105 (12); 91 (12); 77 (17); 69 (9); 63 (7).

Análise elementar: Calculado para ($C_{19}H_{18}N_2O_3$; $M_r = 322,358$): C 70,79; H 5,63; N 8,69; Encontrado: C 70,63; H 5,70; N 8,76%.

(E)-4-Estiril-3-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol (83d); (92%), óleo.

RMN de 1H : δ = 3,71 (s, 3H, 6'-OCH₃); 3,81 (s, 3H, 4'-OCH₃); 6,12 (s, 1H, H-3'); 6,28 (s, 1H, H-5'); 6,78 (s, 2H, H- α,β); 7,17-7,22 (m, 1H, H-4''); 7,29 (dd, 2H, J 7,3 e 8,0 Hz, H-3'',5''); 7,36 (d, 2H, J 7,3 Hz, H-2'',6''); 7,89 (s largo, 1H, H-5).

RMN de ^{13}C : δ = 55,4 (6'-OCH₃); 55,5 (4'-OCH₃); 91,5 (C-3'); 93,7 (C-5'); 98,7 (C-1'); 119,0 (C-4, α); 126,0 (C-2'',6''); 127,2 (C-4''); 127,5 (C- β); 128,6 (C-3'',5''); 130,9 (C-5); 137,5 (C-1''); 145,1 (C-3); 156,5 (C-2'); 158,6 (C-6'); 162,2 (C-4').

EM (IE) m/z (int. rel.): 322 (M^+ , 100); 321 $[(M-H)^+]$, 7]; 307 $[(M-CH_3)^+]$, 2]; 305 $[(M-OH)^+]$, 6]; 291 $[(M-OCH_3)^+]$, 11]; 277 (3); 245 $[(M-C_6H_5)^+]$, 5]; 231 (88); 216 (11); 201 (4); 181 (3); 165 (5); 152 (4); 139 (3); 127 (3); 115 (11); 103 (3); 91 (6); 69 (6); 63 (3).

EMAR (IE⁺): Encontrado, 322,1321; Calculado para ($C_{19}H_{18}N_2O_3$), 322,1317.

(Z)-4-(4-Cloroestiril)-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (82e); (94%), sólido branco (cristalizado em diclorometano/ciclo-hexano); **p.f.** 154-156°C.

RMN de 1H : δ = 6,58 (d, 1H, J 11,8 Hz, H- α); 6,64 (d, 1H, J 11,8 Hz, H- β); 6,93 (ddd, 1H, J 7,5; 7,6 e 1,0 Hz, H-5'); 7,06 (dd, 1H, J 8,2 e 1,0 Hz, H-3'); 7,19-7,29 (m, 5H, H-2'',3'',5'',6'' e 4'); 7,32 (s, 1H, H-5); 7,80 (dd, 1H, J 7,6 e 1,6 Hz, H-6'); 10,10 (s largo, 1H, NH); 10,55 (s largo, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 115,1 (C-4); 116,9 (C-3'); 117,1 (C-1'); 119,3 (C-5'); 121,5 (C- α); 128,1 (C-6'); 128,5 (C-3'',5''); 128,6 (C-5); 129,5 (C-4'); 129,96 (C-2'',6''); 130,0 (C- β); 132,9 (C-4''); 135,4 (C-1''); 148,9 (C-3); 155,8 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 299 $[(M+H)^+, ^{37}Cl]$, 7]; 298 $[(M^+, ^{37}Cl)]$, 32]; 297 $[(M+H)^+, ^{35}Cl]$, 25]; 296 $[(M^+, ^{35}Cl)]$, 75]; 295 $[(M-H)^+]$, 22]; 260 (5); 202 (5); 185 $[(M-C_6H_4Cl)^+]$, 25]; 172 (17); 171 (100); 151 (5); 140 (5); 115 (21); 102 (8); 89 (7); 77 (6); 63 (7).

Análise elementar: Calculado para (C₁₇H₁₃ClN₂O; Mr = 296,751): C 68,81; H 4,42; N 9,44; Encontrado: C 68,56; H 4,50; N 9,17%.

(E)-4-(4-Cloroestiril)-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (83e); (95%), sólido branco (cristalizado em diclorometano/ciclo-hexano); **p.f.** 163-164°C.

RMN de ¹H: δ = 6,84 (d, 1H, *J* 16,3 Hz, H-α); 6,97 (ddd, 1H, *J* 7,8; 7,2 e 1,1 Hz, H-5'); 7,07 (dd, 1H, *J* 7,7 e 1,1 Hz, H-3'); 7,13 (d, 1H, *J* 16,3 Hz, H-β); 7,28-7,31 (m, 1H, H-4'); 7,32 (d, 2H, *J* 8,6 Hz, H-2'',6''); 7,40 (d, 2H, *J* 8,6 Hz, H-3'',5''); 7,58 (dd, 1H, *J* 7,8 e 1,5 Hz, H-6'); 7,85 (s, 1H, H-5); 10,06 (s largo, 2H, NH e 2'-OH).

RMN de ¹³C: δ = 117,0 (C-3'); 117,1 (C-1'); 118,2 (C-4); 119,4 (C-α); 119,6 (C-5'); 127,4 (C-3'',5''); 127,7 (C-5); 128,5 (C-6'); 128,6 (C-β); 128,9 (C-2'',6''); 129,6 (C-4'); 133,2 (C-4''); 135,7 (C-1''); 147,7 (C-3); 155,5 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 298 [(M⁺, ³⁷Cl), 29]; 296 [(M⁺, ³⁵Cl), 78]; 295 [(M-H)⁺, 15]; 281 (3); 260 (3); 242 (1); 231 (2); 215 (2); 202 (3); 185 [(M-C₆H₄Cl)⁺, 16]; 177 (2); 172 (12); 171 (100); 165 (1); 155 (1); 149 (4); 130 (3); 120 (2); 115 (12); 102 (5); 89 (4); 77 (3); 63 (4).

Análise elementar: Calculado para (C₁₇H₁₃ClN₂O; Mr = 296,751): C 68,81; H 4,42; N 9,44; Encontrado: C 68,64; H 4,22; N 9,17%.

(Z)-4-(4-Cloroestiril)-3-(2-hidroxi-6-metoxifenil)-1H-pirazol (82f); (89%), sólido branco (cristalizado em diclorometano/ciclo-hexano); **p.f.** 97-98°C.

RMN de ¹H: δ = 3,73 (s, 3H, 6'-OCH₃); 6,58 (d, 1H, *J* 8,2 Hz, H-3'); 6,71 (d, 1H, *J* 8,6 Hz, H-5'); 6,76-6,80 (m, 2H, H-α,β); 7,16-7,32 (m, 4H, H-2'',3'',5'',6''); 7,24-7,37 (m, 1H, H-4'); 7,41 (s, 1H, H-5).

RMN de ¹³C: δ = 55,6 (6'-OCH₃); 102,8 (C-3'); 106,9 (C-1'); 109,3 (C-5'); 115,4 (C-4); 119,9 (C-α); 126,0 (C-β); 127,9 (C-3'',5''); 128,5 (C-2'',6''); 130,7 (C-5,4'); 132,5 (C-4'); 136,0 (C-1''); 147,7 (C-3); 155,5 (C-2'); 157,7 (C-6').

EM (IE) m/z (int. rel.): 328 [(M⁺, ³⁷Cl), 19]; 326 [(M⁺, ³⁵Cl), 50]; 325 [(M-H)⁺, 4]; 313 (13); 311 [(M-CH₃)⁺, 11]; 295 [(M-OCH₃)⁺, 6]; 246 (2); 216 (20); 215 [(M-C₆H₄Cl)⁺, 3]; 201 (100); 186 (30); 173 (11); 158 (6); 149 (4); 139 (8); 127 (4); 115 (7); 102 (5); 89 (8); 83 (6); 77 (11); 63 (8).

EMAR (IE⁺): Encontrado, 326,0821; Calculado para (C₁₈H₁₅N₂O₂³⁵Cl), 326,0822.

(E)-4-(4-Cloroestiril)-3-(2-hidroxi-6-metoxifenil)-1H-pirazol (83f); (58%), sólido branco (cristalizado em diclorometano/ciclo-hexano); **p.f.** 204-205°C.

RMN de ¹H: δ = 3,78 (s, 3H, 6'-OCH₃); 6,58 (dd, 1H, *J* 7,9 e 0,8 Hz, H-5'); 6,72 (dd, 1H, *J* 8,2 e 0,8 Hz, H-3'); 6,76 (d, 1H, *J* 16,0 Hz, H-α); 6,82 (d, 1H, *J* 16,0 Hz, H-β); 7,26 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-3'',5''); 7,27-7,32 (m, 1H, H-4'); 7,31 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-2'',6''); 7,95 (s, 1H, H-5).

RMN de ¹³C: δ = 55,6 (6'-OCH₃); 102,8 (C-1',3'); 109,3 (C-5'); 117,8 (C-4); 119,9 (C-α); 126,1 (C-β); 127,2 (C-2'',6''); 128,8 (C-3'',5''); 128,9 (C-4'); 130,7 (C-5); 132,7 (C-4''); 136,1 (C-1''); 140,9 (C-3); 155,5 (C-2'); 157,6 (C-6').

EM (IE) m/z (int. rel.): 328 [(M⁺, ³⁷Cl), 38]; 326 [(M⁺, ³⁵Cl), 89]; 325 [(M-H)⁺, 5]; 310 (6); 311 [(M-CH₃)⁺, 4]; 295 [(M-OCH₃)⁺, 11]; 215 [(M-C₆H₄Cl)⁺, 3]; 201 (100); 186 (28); 177 (3); 176 (3); 138 (5); 125 (5); 115 (10); 102 (4); 89 (4); 77 (4); 63 (4).

Análise elementar: Calculado para (C₁₈H₁₅ClN₂O₂; Mr = 326,777): C 66,16; H 4,63; N 8,57; Encontrado: C 65,89; H 4,82; N 8,51%.

(Z)-4-(4-Cloroestiril)-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1H-pirazol (82g); (74%), sólido branco (cristalizado em diclorometano/ciclo-hexano); **p.f.** 158-160°C.

RMN de ¹H: δ = 3,82 (s, 3H, 4'-OCH₃); 6,51 (dd, 1H, *J* 8,7 e 2,5 Hz, H-5'); 6,55 (d, 1H, *J* 12,0 Hz, H-α); 6,61 (d, 1H, *J* 2,5 Hz, H-3'); 6,62 (d, 1H, *J* 12,0 Hz, H-β); 7,18-7,23 (m, 4H, H-2'',3'',5'',6''); 7,29 (s, 1H, H-5); 7,70 (d, 1H, *J* 8,7 Hz, H-6'); 10,63 (s largo, 2H, NH e 2'-OH).

RMN de ¹³C: δ = 55,3 (4'-OCH₃); 101,7 (C-3'); 106,1 (C-5'); 110,3 (C-1'); 114,4 (C-4); 121,6 (C-α); 128,4 (C-5); 128,5 (C-3'',5''); 128,9 (C-6'); 129,9 (C-β); 130,0 (C-2'',6''); 132,9 (C-4''); 135,4 (C-1''); 149,0 (C-3); 157,4 (C-2'); 160,7 (C-4').

EM (IE) m/z (int. rel.): 328 [(M⁺, ³⁷Cl), 42]; 326 [(M⁺, ³⁵Cl), 93]; 325 [(M-H)⁺, 26]; 311 [(M-CH₃)⁺, 4]; 295 [(M-OCH₃)⁺, 4]; 215 [(M-C₆H₄Cl)⁺, 29]; 202 (23); 201 (100); 186 (6); 177 (4); 165 (5); 158 (9); 151 (4); 137 (6); 125 (4); 115 (13); 102 (5); 85 (16); 75 (6); 63 (8).

Análise elementar: Calculado para (C₁₈H₁₅ClN₂O₂; Mr = 326,777): C 66,16; H 4,63; N 8,57; Encontrado: C 66,41; H 4,56; N 8,70%.

(E)-4-(4-Cloroestiril)-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1H-pirazol (83g); (97%), sólido branco (cristalizado em diclorometano/ciclo-hexano); **p.f.** 170-172°C.

RMN de ¹H: δ = 3,84 (s, 3H, 4'-OCH₃); 6,54 (dd, 1H, J 8,6 e 2,5 Hz, H-5'); 6,63 (d, 1H, J 2,5 Hz, H-3'); 6,82 (d, 1H, J 16,2 Hz, H-β); 7,10 (d, 1H, J 16,2 Hz, H-α); 7,32 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-3'',5''); 7,39 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-2'',6''); 7,49 (d, 1H, J 8,6 Hz, H-6'); 7,80 (s largo, 1H, H-5); 10,12 (s largo, 1H, NH); 12,37 (s largo, 1H, 2'-OH).

RMN de ¹³C: δ = 55,3 (4'-OCH₃); 101,9 (C-3'); 106,2 (C-5'); 110,3 (C-1'); 117,6 (C-4); 119,6 (C-α); 127,4 (C-2'',6''); 127,7 (C-5); 128,3 (C-β); 128,9 (C-3'',5''); 129,2 (C-6'); 133,1 (C-4''); 135,8 (C-1''); 147,7 (C-3); 157,1 (C-2'); 160,8 (C-4').

EM (IE) m/z (int. rel.): 328 [(M⁺, ³⁷Cl), 42]; 326 [(M⁺, ³⁵Cl), 91]; 325 [(M-H)⁺, 21]; 311 [(M-CH₃)⁺, 4]; 295 [(M-OCH₃)⁺, 3]; 215 [(M-C₆H₄Cl)⁺, 24]; 201 (100); 186 (6); 177 (3); 165 (4); 158 (7); 151 (14); 138 (4); 125 (4); 115 (10); 102 (4); 89 (4); 77 (4); 63 (5).

Análise elementar: Calculado para (C₁₈H₁₅ClN₂O₂; Mr = 326,777): C 66,16; H 4,63; N 8,57; Encontrado: C 65,88; H 4,81; N 8,32%.

(Z)-4-(4-Cloroestiril)-3-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol (82h); (70%), sólido amarelo (cristalizado em diclorometano/ciclo-hexano); **p.f.** 68-69°C.

RMN de ¹H: δ = 3,72 (s, 3H, 6'-OCH₃); 3,80 (s, 3H, 4'-OCH₃); 6,08 (d, 1H, J 1,9 Hz, H-5'); 6,19 (d, 1H, J 1,9 Hz, H-3'); 6,19 (d, 1H, J 11,9 Hz, H-α); 6,37 (d, 1H, J 11,9 Hz, H-β); 7,20 (d, 2H, J 8,7 Hz, H-3'',5''); 7,25 (d, 2H, J 8,7 Hz, H-2'',6''); 7,31 (s largo, 1H, H-5).

RMN de ¹³C: δ = 55,2 (6'-OCH₃); 55,4 (4'-OCH₃); 91,2 (C-5'); 93,4 (C-3'); 99,7 (C-1'); 116,8 (C-4); 122,0 (C-α); 126,3 (C-β); 128,4 (C-3'',5''); 129,8 (C-2'',6''); 131,0 (C-5); 132,4 (C-4''); 136,5 (C-1''); 144,1 (C-3); 156,5 (C-2'); 158,6 (C-6'); 161,8 (C-4').

EM (IE) m/z (int. rel.): 358 [(M⁺, ³⁷Cl), 35]; 356 [(M⁺, ³⁵Cl), 100]; 355 [(M-H)⁺, 5]; 339 [(M-OH)⁺, 4]; 325 [(M-OCH₃)⁺, 8]; 299 (2); 245 [(M-C₆H₄Cl)⁺, 4]; 231 (85); 219 [(M-C₈H₆Cl)⁺, 1]; 215 (12); 201 (2); 187 (2); 178 (7); 149 (4); 115 (5); 101 (2); 77 (2); 69 (6).

EMAR (FAB⁺-LR): Encontrado, 357,1000; Calculado para (C₁₉H₁₈N₂O₃³⁵Cl), 357,1006.

(E)-4-(4-Cloroestiril)-3-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol (83h); (65%), sólido amarelo (cristalizado em diclorometano/ciclo-hexano); **p.f.** 100-102°C.

RMN de ¹H: δ = 3,71 (s, 3H, 6'-OCH₃); 3,81 (s, 3H, 4'-OCH₃); 6,15 (s, 1H, H-3'); 6,22 (s, 1H, H-5'); 6,74 (AB, 2H, *J* 17,2 Hz, H-α,β); 7,13-7,31 (m, 4H, H-2'',3'',5'',6''); 7,80 (s largo, 1H, H-5).

RMN de ¹³C: δ = 55,4 (6'-OCH₃); 55,6 (4'-OCH₃); 91,6 (C-3'); 93,6 (C-5'); 98,6 (C-1'); 119,5 (C-α); 126,2 (C-β); 128,7 (C-2'',6''); 130,7 (C-3'',5''); 130,9 (C-5); 133,1 (C-4''); 136,1 (C-1''); 148,8 (C-3); 156,1 (C-2'); 158,7 (C-6'); 162,2 (C-4').

EM (IE) m/z (int. rel.): 358 [(M⁺, ³⁷Cl), 11]; 356 [(M⁺, ³⁵Cl), 29]; 355 [(M-H)⁺, 2]; 339 [(M-OH)⁺, 2]; 325 [(M-OCH₃)⁺, 4]; 284 (1); 256 (1); 245 [(M-C₆H₄Cl)⁺, 5]; 231 (29); 215 (4); 201 (2); 178 (4); 170 (30); 149 (3); 134 (1); 125 (100); 115 (2); 94 (5); 89 (19); 83 (2); 69 (4); 63 (11).

Análise elementar: Calculado para (C₁₉H₁₇ClN₂O₃; Mr = 356,803): C 63,96; H 4,80; N 7,85; Encontrado: C 64,08; H 4,87; N 7,92%.

(Z)-4-(4-Etoxiestiril)-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (82i); (93%), sólido branco (cristalizado em diclorometano/ciclo-hexano); **p.f.** 107-109°C.

RMN de ¹H: δ = 1,39 (t, 3H, *J* 7,0 Hz, 4''-OCH₂CH₃); 4,00 (q, 2H, *J* 7,0 Hz, 4''-OCH₂CH₃); 6,45 (dd, 1H, *J* 11,8 e 0,8 Hz, H-α); 6,63 (d, 1H, *J* 11,8 Hz, H-β); 6,75 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-3'',5''); 6,92 (ddd, 1H, *J* 7,2; 7,8 e 1,3 Hz, H-5'); 7,05 (dd, 1H, *J* 8,2 e 1,3 Hz, H-3'); 7,23 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-2'',6''); 7,24–7,27 (m, 1H, H-4'); 7,37 (d, 1H, *J* 0,8 Hz, H-5); 7,86 (dd, 1H, *J* 7,8 e 1,6 Hz, H-6'); 10,21 (s largo, 1H, NH); 10,70 (s largo, 1H, 2'-OH).

RMN de ¹³C: δ = 14,8 (4''-OCH₂CH₃); 63,4 (4''-OCH₂CH₃); 114,2 (C-3'',5''); 115,7 (C-4); 116,8 (C-3'); 117,3 (C-1'); 119,0 (C-α); 119,3 (C-5'); 128,1 (C-6'); 128,6 (C-5); 129,27 (C-4'); 129,34 (C-1''); 129,9 (C-2'',6''); 131,0 (C-β); 148,7 (C-3); 155,8 (C-2'); 158,1 (C-4'').

EM (IE) m/z (int. rel.): 306 (M⁺, 100); 305 [(M-H)⁺, 15]; 291 [(M-CH₃)⁺, 3]; 278 (9); 277 [(M-C₂H₅)⁺, 34]; 261 [(M-C₂H₅O)⁺, 2]; 247 (4); 232 (3); 222 (3); 205 (3); 191 (1); 185

$[(M-C_8H_9O)^+, 11]$; 176 (2); 171 (78); 160 (1); 155 (4); 140 (2); 131 (8); 115 (8); 107 (3); 102 (7); 91 (4); 77 (9); 65 (6).

Análise elementar: Calculado para $(C_{19}H_{18}N_2O_2; Mr = 306,358)$: C 74,49; H 5,92; N 9,14; Encontrado: C 74,67; H 6,02; N 9,18%.

(E)-4-(4-Etoxiestiril)-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (83i); (70%), sólido branco (cristalizado em diclorometano/ciclo-hexano); **p.f.** 149-151°C.

RMN de 1H : $\delta = 1,40$ (t, 3H, J 7,0 Hz, 4''-OCH₂CH₃); 4,06 (q, 2H, J 7,0 Hz, 4''-OCH₂CH₃); 6,84 (d, 1H, J 16,2 Hz, H- β); 6,90 (d, 2H, J 8,7 Hz, H-3'',5''); 6,95 (ddd, 1H, J 7,8; 8,6 e 0,9 Hz, H-5'); 7,01 (d, 1H, J 16,2 Hz, H- α); 7,07 (dd, 1H, J 7,0 e 0,9 Hz, H-3'); 7,26 (ddd, 1H, J 8,6; 7,0 e 1,5 Hz, H-4'); 7,40 (d, 2H, J 8,7 Hz, H-2'',6''); 7,64 (dd, 1H, J 7,8 e 1,5 Hz, H-6'); 7,81 (s largo, 1H, H-5); 10,14 (s largo, 2H, NH e 2'-OH).

RMN de ^{13}C : $\delta = 14,8$ (4''-OCH₂CH₃); 63,5 (4''-OCH₂CH₃); 114,7 (C-3'',5''); 116,6 (C- α); 116,9 (C-3'); 117,4 (C-1'); 118,8 (C-4); 119,5 (C-5'); 127,5 (C-2'',6'', 5); 128,5 (C-6'); 129,4 (C-4'); 129,6 (C- β); 129,9 (C-1''); 147,5 (C-3); 155,6 (C-2'); 158,6 (C-4'').

EM (IE) m/z (int. rel.): 306 (M^+ , 100); 305 $[(M-H)^+, 13]$; 291 $[(M-CH_3)^+, 2]$; 277 $[(M-C_2H_5)^+, 35]$; 260 $[(M-C_2H_5OH)^+, 2]$; 247 (4); 232 (3); 222 (2); 205 (2); 191 (1); 185 $[(M-C_8H_9O)^+, 10]$; 176 (1); 171 (71); 165 (3); 155 (4); 140 (2); 139 (6); 131 (8); 120 (3); 115 (7); 107 (3); 102 (6); 91 (5); 83 (3); 77 (8); 65 (6).

Análise elementar: Calculado para $(C_{19}H_{18}N_2O_2; Mr = 306,358)$: C 74,49; H 5,92; N 9,14; Encontrado: C 74,84; H 5,73; N 8,90%.

EMAR (IE⁺): Encontrado, 306,1371; Calculado para $(C_{19}H_{18}N_2O_2)$, 306,1368.

(Z)-4-(4-Etoxiestiril)-3-(2-hidroxi-6-metoxifenil)-1H-pirazol (82j); (97%), sólido bege (cristalizado em diclorometano/ciclo-hexano); **p.f.** 102-104°C.

RMN de 1H : $\delta = 1,40$ (t, 3H, J 7,0 Hz, 4''-OCH₂CH₃); 4,01 (q, 2H, J 7,0 Hz, 4''-OCH₂CH₃); 4,02 (s, 3H, 6'-OCH₃); 6,79 (dd, 1H, J 8,1 e 0,9 Hz, H-3'); 6,80 (dd, 1H, J 8,6 e 0,9 Hz, H-5'); 6,78-6,86 (m, 2H, H- α,β); 6,85 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-3'',5''); 7,22 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-2'',6''); 7,27 (dd, 1H, J 8,1 e 8,6 Hz, H-4'); 7,30 (s largo, 1H, H-5); 9,88 (s, 1H, NH).

RMN de ^{13}C : δ = 14,8 (4''-OCH₂CH₃); 56,4 (6'-OCH₃); 63,4 (4''-OCH₂CH₃); 107,2 (C-5'); 110,8 (C-1'); 114,3 (C-3'',5''); 116,6 (C-3'); 117,8 (C-4); 129,9 (C-2'',6''); 131,2 (C-4', β ,1''); 141,7 (C-3); 156,6 (C-2'); 157,2 (C-4''); 159,2 (C-6').

EM (IE) m/z (int. rel.): 336 (M^+ , 100); 321 (65); 305 (8); 291 (4); 277 (8); 201 (36); 186 (10); 135 (23); 115 (4); 107 (6); 91 (3); 77 (4); 65 (3).

Análise elementar: Calculado para (C₂₀H₂₀N₂O₃; Mr =336,384): C 71,41; H 5,99; N 8,33; Encontrado: C 71,05; H 5,83; N 8,38%.

(E)-4-(4-Etoxiestiril)-3-(2-hidroxi-6-metoxifenil)-1H-pirazol (83j); (85%), sólido amarelo (cristalizado em diclorometano/ciclo-hexano); **p.f.** 156-157°C.

RMN de ^1H : δ = 1,42 (t, 3H, J 7,0 Hz, 4''-OCH₂CH₃); 3,79 (s, 3H, 6'-OCH₃); 4,03 (q, 2H, J 7,0 Hz, 4''-OCH₂CH₃); 6,58 (d, 1H, J 8,2 Hz, H-3'); 6,67 (d, 1H, J 16,7 Hz, H- α); 6,79 (d, 1H, J 16,7 Hz, H- β); 6,83 (d, 2H, J 8,7 Hz, H-3'',5''); 7,23-7,33 (m, 1H, H-4'); 7,31 (d, 2H, J 8,7 Hz, H-2'',6''); 7,92 (s largo, 1H, H-5).

RMN de ^{13}C : δ = 14,8 (4''-OCH₂CH₃); 55,7 (6'-OCH₃); 63,4 (4''-OCH₂CH₃); 102,6 (C-1'); 102,8 (C-3'); 106,5 (C-4); 109,2 (C-5'); 114,6 (C-3'',5''); 116,9 (C- α); 127,2 (C-2'',6'', β); 129,7 (C-1''); 130,2 (C-5); 130,6 (C-4'); 146,7 (C-3); 155,5 (C-2'); 157,7 (C-6'); 158,3 (C-4'').

EM (IE) m/z (int. rel.): 336 (M^+ , 100); 322 (2); 307 (24); 292 (4); 277 (3); 263 (4); 201 (50); 187 (10); 158 (2); 151 (6); 135 (4); 115 (3); 107 (6); 91 (3); 77 (4); 65 (3).

Análise elementar: Calculado para (C₂₀H₂₀N₂O₃; Mr =336,384): C 71,41; H 5,99; N 8,33; Encontrado: C 71,12; H 5,99; N 7,96%.

(Z)-4-(4-Etoxiestiril)-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1H-pirazol (82k); (92%), sólido branco (cristalizado em diclorometano/ciclo-hexano); **p.f.** 167-169°C.

RMN de ^1H : δ = 1,40 (t, 3H, J 7,0 Hz, 4''-OCH₂CH₃); 3,82 (s, 3H, 4'-OCH₃); 4,00 (q, 2H, J 7,0 Hz, 4''-OCH₂CH₃); 6,42 (d, 1H, J 11,8 Hz, H- α); 6,50 (dd, 1H, J 8,6 e 2,6 Hz, H-5'); 6,61 (d, 1H, J 2,6 Hz, H-3'); 6,62 (d, 1H, J 11,8 Hz, H- β); 6,75 (d, 2H, J 8,7 Hz, H-3'',5''); 7,23 (d, 2H, J 8,7 Hz, H-2'',6''); 7,35 (d, 1H, J 0,6 Hz, H-5); 7,76 (d, 1H, J 8,6 Hz, H-6'); 10,50 (s largo, 2H, NH e 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 14,8 (4''-OCH₂CH₃); 55,3 (4'-OCH₃); 63,4 (4''-OCH₂CH₃); 101,7 (C-3'); 105,9 (C-5'); 110,5 (C-1'); 114,2 (C-3'',5''); 115,1 (C-4); 119,1 (C- α); 128,3 (C-5); 128,9 (C-6'); 129,4 (C-1''); 129,9 (C-2'',6''); 131,0 (C- β); 143,8 (C-3); 157,4 (C-2'); 158,1 (C-4''); 160,6 (C-4').

EM (IE) m/z (int. rel.): 336 (M^+ , 100); 321 [(M-CH₃)⁺, 1]; 307 (18); 291 (2); 277 (2); 263 (2); 247 (2); 235 (2); 221 (2); 215 (9); 201 (67); 186 (3); 165 (2); 154 (6); 138 (2); 131 (4); 115 (2); 103 (2); 77 (3); 65 (1).

Análise elementar: Calculado para (C₂₀H₂₀N₂O₃; Mr =336,384): C 71,41; H 5,99; N 8,33; Encontrado: C 71,63; H 5,71; N 8,00%.

(E)-4-(4-Etoxiestiril)-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1H-pirazol (83k); (68%), sólido bege (cristalizado em diclorometano/ciclo-hexano); **p.f.** 165-167°C.

RMN de ^1H : δ = 1,42 (t, 3H, J 7,0 Hz, 4''-OCH₂CH₃); 3,82 (s, 3H, 4'-OCH₃); 4,02 (q, 2H, J 7,0 Hz, 4''-OCH₂CH₃); 6,38 (d, 1H, J 16,4 Hz, H- α); 6,50 (dd, 1H, J 8,7 e 1,7 Hz, H-5'); 6,60 (d, 1H, J 16,4 Hz, H- β); 6,61 (d, 1H, J 1,7 Hz, H-3'); 6,75 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-3'',5''); 7,23 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-2'',6''); 7,35 (s largo, 1H, H-5); 7,76 (d, 1H, J 8,7 Hz, H-6'); 9,88 (s, 1H, NH); 10,75 (s largo, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 14,8 (4''-OCH₂CH₃); 55,3 (4'-OCH₃); 63,5 (4''-OCH₂CH₃); 101,8 (C-3'); 106,1 (C-5'); 110,5 (C-1'); 114,7 (C-3'',5''); 116,7 (C- α); 117,8 (C-4); 127,4 (C-2'',6'',5); 129,2 (C-6'); 129,4 (C- β); 129,9 (C-1''); 147,6 (C-3); 157,1 (C-2'); 158,6 (C-4''); 160,6 (C-4').

EM (IE) m/z (int. rel.): 336 (M^+ , 100); 321 [(M-CH₃)⁺, 2]; 307 (24); 291 (2); 277 (3); 263 (3); 247 (3); 235 (3); 221 (2); 215 (12); 201 (67); 186 (4); 168 (2); 154 (10); 137 (3); 131 (5); 115 (3); 103 (3); 91 (2); 77 (5); 65 (2).

Análise elementar: Calculado para (C₂₀H₂₀N₂O₃; Mr =336,384): C 71,41; H 5,99; N 8,33; Encontrado: C 71,64; H 5,78; N 8,03%.

(Z)-4-(4-Etoxiestiril)-3-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol (82l); (70%); sólido branco (cristalizado em diclorometano/ciclo-hexano); **p.f.** 122-124°C.

RMN de ^1H : δ = 1,41 (t, 3H, J 7,0 Hz, 4''-OCH₂CH₃); 3,73 (s, 3H, 6'-OCH₃); 3,79 (s, 3H,

4'-OCH₃); 3,99 (q, 2H, *J* 7,0 Hz, 4''-OCH₂CH₃); 6,07 (dd, 1H, *J* 12,3 Hz, H-α); 6,09 (d, 1H, *J* 2,4 Hz, H-5'); 6,20 (d, 1H, *J* 2,4 Hz, H-3'); 6,38 (d, 1H, *J* 12,3 Hz, H-β); 6,78 (d, 2H, *J* 8,6 Hz, H-3'',5''); 7,25 (d, 2H, *J* 8,6 Hz, H-2'',6''); 7,36 (s largo, H-5).

RMN de ¹³C: δ = 14,8 (4''-OCH₂CH₃); 55,3 (6'-OCH₃ e 4'-OCH₃); 63,3 (4''-OCH₂CH₃); 91,2 (C-5'); 93,3 (C-3'); 99,8 (C-1'); 114,2 (C-3'',5''); 117,3 (C-4); 119,9 (C-α); 127,4 (C-β); 129,7 (C-2'',6''); 130,3 (C-1''); 131,6 (C-5); 142,7 (C-3); 156,5 (C-2'); 157,8 (C-4''); 158,7 (C-6'); 161,7 (C-4').

EM (IE) m/z (int. rel.): 366 (M⁺, 22); 365 [(M-H)⁺, 13]; 364 (39); 353 (42); 351 [(M-CH₃)⁺, 20]; 337 [(M-C₂H₅)⁺, 7]; 335 [(M-OCH₃)⁺, 19]; 321 [(M-OC₂H₅)⁺, 4]; 307 (4); 293 (2); 277 (3); 259 (4); 247 (100); 231 (82); 216 (10); 203 (6); 187 (6); 176 (4); 162 (5); 149 (12); 135 (22); 121 (16); 107 (19); 91 (5); 77 (9); 65 (6).

Análise elementar: Calculado para (C₂₁H₂₂N₂O₄; Mr = 366,410): C 68,84; H 6,05; N 7,65; Encontrado: C 68,60; H 5,86; N 7,91%.

(E)-4-(4-Etoxiestiril)-3-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol (83l); (76%), óleo.

RMN de ¹H: δ = 1,42 (t, 3H, *J* 7,0 Hz, 4''-OCH₂CH₃); 3,78 (s, 3H, 6'-OCH₃); 3,81 (s, 3H, 4'-OCH₃); 4,02 (q, 2H, *J* 7,0 Hz, 4''-OCH₂CH₃); 6,06 (d, 1H, *J* 15,8 Hz, H-α); 6,34 (d, 1H, *J* 15,8 Hz, H-β); 6,82 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-3'',5''); 7,25 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-2'',6''); 7,94 (s, 1H, H-4).

RMN de ¹³C: δ = 14,8 (4''-OCH₂CH₃); 55,4 (4'-OCH₃); 55,7 (6'-OCH₃); 63,4 (4''-OCH₂CH₃); 102,8 (C-3'); 109,0 (C-5'); 109,2 (C-1'); 114,3 (C-4); 114,6 (C-3'',5''); 127,2 (C-2'',6''); 157,6 (C-2'); 158,3 (C-4''); 158,5 (C-6'); 160,6 (C-4').

(E)-3-(2-Hidroxifenil)-4-(4-nitroestiril)-1H-pirazol (83m) [98% a partir da (Z)-4'-nitro-3-estirilcromona **23m**; 87% a partir da (E)-4'-nitro-3-estirilcromona **24m**]; sólido amarelo (cristalizado em etanol); **p.f.** 212-214°C.

RMN de ¹H: (DMSO-d₆; com TFA) δ = 6,93 (dt, 1H, *J* 7,5 e 1,0 Hz, H-5'); 7,01 (d, 1H, *J* 7,5 Hz, H-3'); 7,08 (AB, 1H, *J* 16,4 Hz, H-β); 7,20 (AB, 1H, *J* 16,4 Hz, H-α); 7,26-7,33 (m, 2H, H-4' e H-6'); 7,64 (d, 2H, *J* 8,9 Hz, H-2'',6''); 8,15 (d, 2H, *J* 8,9 Hz, H-3'',5''); 8,19 (s, 1H, H-5); 10,02 (s largo, 1H, NH, sem TFA); 13,01 (s largo, 1H, 2'-OH, sem TFA).

RMN de ^{13}C : (DMSO- d_6 ; com TFA) δ = 116,7 (C-1'); 117,1 (C-3'); 118,2 (C-4); 120,3 (C-5'); 124,5 (C- α); 124,8 (C-3'',5''); 125,9 (C- β); 127,3 (C-2'',6''); 131,5 e 131,6 (C-4' e C-6'); 134,1 (C-5); 142,5 (C-3); 145,1 (C-1''); 146,6 (C-4''); 155,9 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 307 (M^+ , 25); 260 [$(\text{M}-\text{HNO}_2)^+$, 2]; 171 (28); 124 (2); 84 (79); 66 (100).

EMAR (FAB⁺-LR): Encontrado, 308,1027; Calculado para ($\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$), 308,1035.

(E)-3-(2-Hidroxi-6-metoxifenil)-4-(4-nitroestiril)-1H-pirazol (**83n**); [95% a partir da (Z)-5-metoxi-4'-nitro-3-estirilcromona **23n**; 92% a partir da (E)-5-metoxi-4'-nitro-3-estirilcromona **24n**], sólido amarelo (cristalizado em etanol); **p.f.** 231-233°C.

RMN de ^1H : (DMSO- d_6 ; com TFA) δ = 3,70 (s, 3H, 6'-OCH₃); 6,62 (d, 1H, J 8,3 Hz, H-5'); 6,66 (d, 1H, J 8,3 Hz, H-3'); 6,93 (d, 1H, J 16,5 Hz, H- α); 7,10 (d, 1H, J 16,5 Hz, H- β); 7,30 (t, 1H, J 8,3 Hz, H-4'); 7,60 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-2'',6''); 8,13 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-3'',5''); 8,49 (s, 1H, H-5); 9,76 (s, 1H, NH, sem TFA); 12,80 (s, 1H, 2'-OH, sem TFA).

RMN de ^{13}C : (DMSO- d_6 ; com TFA) δ = 56,1 (6'-OCH₃); 102,8 (C-5'); 103,5 (C-1'); 109,4 (C-3'); 119,5 (C-4); 123,5 (C- α); 124,6 (C-3'',5''); 126,4 (C- β); 127,2 (C-2'',6''); 132,5 (C-4'); 133,5 (C-5); 138,3 (C-3); 144,5 (C-1''); 146,7 (C-4''); 157,5 (C-2'); 159,2 (C-6').

EM (IE) m/z (int. rel.): 337 (M^+ , 88); 336 [$(\text{M}-\text{H})^+$, 5]; 320 [$(\text{M}-\text{OH})^+$, 8]; 307 [$(\text{M}-\text{NO})^+$, 26]; 306 [$(\text{M}-\text{OCH}_3)^+$, 10]; 290 [$(\text{M}-\text{HNO}_2)^+$, 17]; 276 (8); 262 (11); 244 (7); 229 (2); 215 (5); 201 (100); 186 (24); 171 (20); 128 (7); 115 (12); 91 (12); 69 (22); 57 (30).

Análise elementar: Calculado para ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$; Mr = 337,329): C 64,09; H 4,48; N 12,46; Encontrado: C 64,01; H 4,48; N 12,25%.

(E)-3-(2-Hidroxi-4-metoxifenil)-4-(4-nitroestiril)-1H-pirazol (**83o**); [95% a partir da (Z)-7-metoxi-4'-nitro-3-estirilcromona **23o**; 52% a partir da (E)-7-metoxi-4'-nitro-3-estirilcromona **24o**], sólido amarelo (cristalizado em etanol); **p.f.** 197-198°C.

RMN de ^1H : (DMSO- d_6 ; com TFA) δ = 3,76 (s, 3H, 4'-OCH₃); 6,54-6,57 (m, 1H, H-5'); 6,53 (d, 1H, J 2,4 Hz, H-3'); 7,13 (AB, 2H, J 17,4 Hz, H- α,β); 7,25 (d, 1H, J 8,9 Hz,

H-6'); 7,64 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-2'',6''); 8,05 (s largo, 1H, H-5); 8,16 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-3'',5''); 10,14 (s largo, 1H, NH , sem TFA); 12,77 (s largo, 1H, 2'-OH, sem TFA).

RMN de ^{13}C : (DMSO- d_6 ; com TFA) δ = 55,7 (4'-OCH₃); 102,6 (C-3'); 106,4 (C-5'); 108,0 (C-1'); 118,5 (C-4); 123,6 (C- α); 124,8 (C-3'',5''); 127,1 (C- β); 127,5 (C-2'',6''); 132,6 (C-6'); 133,4 (C-5); 142,5 (C-3); 144,8 (C-1''); 147,0 (C-4''); 157,5 (C-2'); 162,8 (C-4').

EM (IE) m/z (int. rel.): 337 (M^+ , 100); 336 [(M-H)⁺, 28]; 320 [(M-OH)⁺, 3]; 307 [(M-NO)⁺, 9]; 290 [(M-HNO₂)⁺, 17]; 247 (2); 231 (2); 215 [(M-C₆H₄NO₂)⁺, 15]; 201 (74); 186 (3); 169 (3); 163 (3); 145 (2); 115 (5); 102 (2); 89 (3); 78 (4); 63 (10).

Análise elementar: Calculado para (C₁₈H₁₅N₃O₄; Mr = 337,329): C 64,09; H 4,48; N 12,46; Encontrado: C 64,11; H 4,33; N 12,56%.

(E)-3-(2-Hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-4-(4-nitroestiril)-1H-pirazol (83p); [73% a partir da (Z)-5,7-dimetoxi-4'-nitro-3-estirilcromona **23p**; 32% a partir da (E)-5,7-dimetoxi-4'-nitro-3-estirilcromona **24p**]; sólido amarelo (cristalizado em etanol); p.f. 220-222°C.

RMN de ^1H : (DMSO- d_6 ; com TFA) δ = 3,70 (s, 3H, 6'-OCH₃); 3,78 (s, 3H, 4'-OCH₃); 6,24 (s, 2H, H-3',5'); 6,93 (d, 1H, J 16,5 Hz, H- α); 7,09 (d, 1H, J 16,5 Hz, H- β); 7,63 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-2'',6''); 8,16 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-3'',5''); 8,40 (s, 1H, H-5); 9,79 (s largo, 1H, NH , sem TFA); 12,71 (s largo, 1H, 2'-OH, sem TFA).

RMN de ^{13}C : (DMSO- d_6 ; com TFA) δ = 55,4 (4'-OCH₃); 55,9 (6'-OCH₃); 90,5 (C-3'); 94,1 (C-5'); 96,3 (C-1'); 118,9 (C-4); 123,9 (C- α); 124,4 (C-3'',5''); 125,2 (C- β); 126,8 (C-2'',6''); 133,6 (C-5); 137,8 (C-3); 144,5 (C-1''); 146,2 (C-4''); 157,9 (C-2'); 159,7 (C-6'); 162,7 (C-4').

EM (IE) m/z (int. rel.): 368 [(M+H)⁺, 22]; 367 (M^+ , 100); 350 [(M-OH)⁺, 7]; 337 [(M-OCH₂)⁺, 15]; 320 [(M-HNO₂)⁺, 11]; 306 (3); 290 (4); 277 (1); 261 (2); 245 (3); 231 (82); 215 (12); 205 (3); 189 (3); 174 (8); 159 (3); 139 (2); 131 (5); 115 (5); 91 (3); 77 (5); 69 (4); 57 (2).

Análise elementar: Calculado para (C₁₉H₁₇N₃O₅; Mr = 367,355): C 62,12; H 4,66; N 11,44; Encontrado: C 62,39; H 4,77; N 11,36%.

(E)-3-(2-Hidroxifenil)-4-(4-trifluorometilestiril)-1H-pirazol (83q); (98%); sólido branco (cristalizado em diclorometano/ciclo-hexano); **p.f.** 186-188°C.

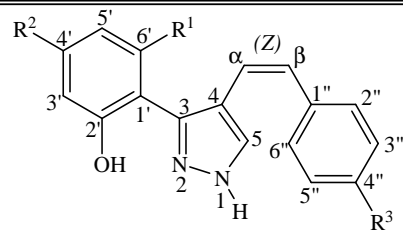
RMN de ^1H : δ = 6,92 (d, 1H, J 16,2 Hz, H- β); 6,98 (ddd, 1H, J 7,5; 7,0 e 0,8 Hz, H-5'); 7,09 (dd, 1H, J 8,2 e 0,8 Hz, H-3'); 7,25 (d, 1H, J 16,2 Hz, H- α); 7,30 (ddd, J 8,2; 7,5 e 1,6 Hz, H-4'); 7,57 (dd, 1H, J 7,0 e 1,6 Hz, H-6'); 7,56 (d, 2H, J 8,1 Hz, H-2'',6''); 7,61 (d, 2H, J 8,1 Hz, H-3'',5''); 7,89 (s, 1H, H-5); 10,01 (s largo, 2H, NH e 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 117,0 (C-1'); 117,1 (C-3'); 118,0 (C-4); 119,6 (C-5'); 121,4 (C- α); 125,7 (q, J 3,9 Hz, C-3'',5''); 126,0 (q, J 284,6 Hz, CF₃); 126,3 (C-2'',6''); 127,9 (C-5); 128,3 (C- β); 128,5 (C-6'); 128,7 (q, J 31,8 Hz, C-4''); 129,7 (C-4'); 140,6 (C-1''); 143,2 (C-3); 155,6 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 330 (M^+ , 92); 329 [(M-H)⁺, 32]; 311 (12); 301 (6); 275 (4); 260 (3); 243 (2); 233 (4); 214 (2); 202 (4); 185 (29); 171 (100); 164 (4); 155 (14); 140 (5); 115 (15); 102 (8); 89 (4); 65 (5).

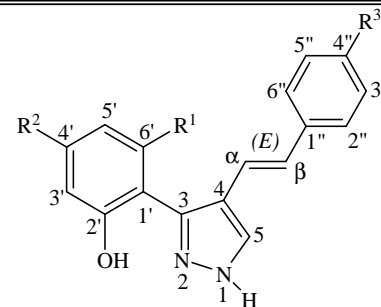
Análise elementar: Calculado para (C₁₈H₁₃F₃N₂O; Mr = 330,304): C 65,45; H 3,97; N 8,48; Encontrado: C 65,55; H 3,97; N 8,11%.

ANEXO 2



82

- | | |
|----------------------------------|--|
| a) $R^1=H; R^2=H; R^3=H$ | g) $R^1=H; R^2=OCH_3; R^3=Cl$ |
| b) $R^1=OCH_3; R^2=H; R^3=H$ | h) $R^1=OCH_3; R^2=OCH_3; R^3=Cl$ |
| c) $R^1=H; R^2=OCH_3; R^3=H$ | i) $R^1=H; R^2=H; R^3=OC_2H_5$ |
| d) $R^1=OCH_3; R^2=OCH_3; R^3=H$ | j) $R^1=OCH_3; R^2=H; R^3=OC_2H_5$ |
| e) $R^1=H; R^2=H; R^3=Cl$ | k) $R^1=H; R^2=OCH_3; R^3=OC_2H_5$ |
| f) $R^1=OCH_3; R^2=H; R^3=Cl$ | l) $R^1=OCH_3; R^2=OCH_3; R^3=OC_2H_5$ |



83

- | | |
|-----------------------------------|--|
| a) $R^1=H; R^2=H; R^3=H$ | j) $R^1=OCH_3; R^2=H; R^3=OC_2H_5$ |
| b) $R^1=OCH_3; R^2=H; R^3=H$ | k) $R^1=H; R^2=OCH_3; R^3=OC_2H_5$ |
| c) $R^1=H; R^2=OCH_3; R^3=H$ | l) $R^1=OCH_3; R^2=OCH_3; R^3=OC_2H_5$ |
| d) $R^1=OCH_3; R^2=OCH_3; R^3=H$ | m) $R^1=H; R^2=H; R^3=NO_2$ |
| e) $R^1=H; R^2=H; R^3=Cl$ | n) $R^1=OCH_3; R^2=H; R^3=NO_2$ |
| f) $R^1=OCH_3; R^2=H; R^3=Cl$ | o) $R^1=H; R^2=OCH_3; R^3=NO_2$ |
| g) $R^1=H; R^2=OCH_3; R^3=Cl$ | p) $R^1=OCH_3; R^2=OCH_3; R^3=NO_2$ |
| h) $R^1=OCH_3; R^2=OCH_3; R^3=Cl$ | q) $R^1=H; R^2=H; R^3=CF_3$ |
| i) $R^1=H; R^2=H; R^3=OC_2H_5$ | |

5. Bibliografia

1. D. C. G. A. Pinto, “*Tese de Doutoramento*”, Universidade de Aveiro, **1996**, p. 171.
2. a) J. Elguero, in “*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*” (A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. Scriven, Eds.), Pergamon, Oxford, **1996**, Vol.3, p. 1. b) L. C. Behr, R. Fusco e C. H. Jarboe, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings* **1967**, Cap. 2 e Cap. 3.
3. http://www.build.qld.gov.au/research/BrDocs/termiticides/termiticides_section02.pdf
4. F. H. Cano, M. M. Ripoll, J. Elguero e R. Sastre, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 5039.
5. K. Takagi, M. Tanaka, Y. Murakami, H. Morita e T. Aotsuka, *Eur. J. Med. Chem. – Chim. Ther.*, **1986**, *21*, 65.
6. F. Palacios, A. M. O. Retana e J. Pagalday, *Tetrahedron*, **1999**, 14451.
7. F. H. Cano, M. M. Ripoll, J. Elguero e R. Sastre, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 747.
8. <http://www.sildenafil.net/>
9. <http://www.rxlist.com/cgi/generic/coxib.htm>.
10. J. Elguero, P. Goya, N. Jagerovic, A. M. S. Silva, “Pyrazoles as Drugs: Facts and Fantasies”, *Targets in Heterocyclic Systems – Chemistry and Properties*, Vol.6, Ed. O. A. Attanasi and D. Spinelli, Italian Society of Chemistry, **2002**, p. 52.
11. D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva, A. Lévai, J. A. S. Cavaleiro, T. Patonay e J. Elguero, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 2593.
12. D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva e J. A. S. Cavaleiro, *J. Heterocycl. Chem.*, **2000**, *37*, 1629.
13. D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, C. Foces-Foces, A. L. Llamas-Saiz, N. Jagerovic e J. Elguero, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 10187.
14. V. J. Arán, M. Kumar, J. Molina, L. Lamarque, P. Navarro, E. García-España; J. A. Ramírez, S. V. Luis e B. Escuder, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6135.
15. M. Iovu, C. Zalaru, F. Dumitrascu, C. Draghici e E. Cristea, *Il Farmaco*, **2000**, *55*, 362.
16. K. Kikuchi, S. Hibi, H. Yoshimura, K. Tai, T. Hida, N. Tokuhara, T. Yamauchi e M. Nagai, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, *7*, 2121.
17. C. Kashima, I. Fukuchi, K. Takahashi e A. Hosomi, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 8305.
18. A. Arrieta, J. R. Carrillo, F. P. Cossío, A. Díaz-Ortiz, M. J. Gómez-Escalonilla, A. de la Hoz, F. Langa e A. Moreno, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 13167.

19. M Dupuy, F. Pinguet, Y. Blache, O. Chavignon, J. C. Teulade e J. P. Chapat, *Chem. Pharm. Bull.*, **1998**, 46, 1820.
20. P. G. Baraldi, A. Leoni, B. Cacciari, S. Manfredini e D. Simoni, *Med. Chem. Lett.*, **1993**, 3, 2511.
21. A. M. Cuadro, J. Elguero e P. Navarro, *Chem. Pharm. Bull.*, **1985**, 33, 2535.
22. H. Naito, M. Sugimori, I. Mitsui, Y. Nakamura, M. Iwahana, M. Ishii, K. Hirotsu, E. Kumazawa e A. Ejima, *Chem. Pharm. Bull.*, **1999**, 47, 1679.
23. D. A. Nugiel, A. M. Etzkorn, A. Vidwans, P. A. Benfield, M. Boisclair, C. R. Burton, S. Cox, P. M. Czerniak, D. Doleniak e S. P. Seitz, *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 1334.
24. M. Popsavin, L. Torovic, S. Spaic, S. Stankov e V. Popsavin, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 5737.
25. H. Katayama, Y. Kiryu, K. Kaneko e R. Ohshima, *Chem. Pharm. Bull.*, **2000**, 48, 1628.
26. M. Moriya, T. Harada e Y. Shirasu, *Cancer Lett.*, **1982**, 17, 147.
27. P. Traxler, G. Bold, J. Frei, M. Lang, N. Lydon, H. Mett, E. Buchdunger, T. Meyer, M. Mueller e P. Furet, *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 3601.
28. J. S. Larsen, M. A. Zahran, E. B. Pedersen e C. Nielsen, *Monatsh. Chem.*, **1999**, 130, 1167.
29. F. Bruni, S. Selleri, A. Costanzo, G. Guerrini, M. L. Casilli, C. Sacco e R. Donato, *Il Farmaco*, **1996**, 51, 451.
30. O. Kosuge, *J. Biochem. (Japan)*, **1954**, 41, 183.
31. N. Fowden, W. Ridd, *Proc. Chem. Soc.*, **1959**, 131.
32. E. G. Brown e F. M. Diffin, *Phytochemistry*, **1990**, 29, 469.
33. P. S. Parameswaran, C. G. Naik e V. R. Hegde, *J. Nat. Prod.*, **1997**, 60, 802.
34. J. Q. Chen, Y. Rahbé e B. Delobel, *Phytochemistry*, **1999**, 50, 1117.
35. S. M. C. S. Monteiro, “*Tese de Mestrado*”, Universidade de Aveiro, **1998**, p. 37.
36. K. Benkendorff, R. Pillai, J. B. Bremner, *Nat. Prod. Res.*, **2004**, 18, 5, 427.
37. G. Coispeau e J. Elguero, *Bull. Soc. Chim. France*, **1970**, 7, 2717.
38. P. Kenny e M. Robinson, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 4043.
39. E. L. Moyano, G. I. Yranzo e J. Elguero, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 8188.
40. S. P. Singh, D. Kumar, H. Batra, R. Naithani, I. Rozas e J. Elguero, *Can. J. Chem.*, **2000**, 78, 1109.
41. M. S. M. Ahmed, K. Kobayashi e A. Mori, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 20, 4487.

42. L. I. Smith, K. L. Howard, *J. Am. Chem. Soc.*, **1943**, 65, 159.
43. D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva, A. Lévai, J. A. S. Cavaleiro, T. Patonay, J. Elguero, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 2593.
44. a) I. Bhatnagar, M. V. George, *Tetrahedron*, **1968**, 24, 1293. b) A. J. Fatiadi, *Synthesis*, **1976**, 65.
45. R. P. Dodwadmath, T. S. Wheeler, *Proc. Ind. Acad. Sci.*, **1935**, 2A, 438.
46. G. Sabitha, G. S. K. Kumar Reddy, Ch. S. Reddy, N. Fatima, J. S. Yadav, *Synthesis*, **2003**, 1267.
47. D. Azarifar, M. A. Zolfigol, B. Maleki, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2004**, 25, 1, 23.
48. V. Atlan, C. Buron e L. El Kaïm, *Synlett*, **2000**, 489.
49. L. El Kaïm e S. Lacroix, *Synlett*, **2000**, 353.
50. D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva, J. M. Carrillo, A. Díaz-Ortiz, A. de la Hoz, J. A. S. Cavaleiro, *Synlett*, **2003**, 1415.
51. A. M. S. Silva, D. C. G. A. Pinto, J. A. S. Cavaleiro, A. Lévai, T. Patonay, *Arkivoc*, **2004**, 106.
52. Ver referência 23 do Capítulo 1 da Parte I.
53. E. Koenigs e J. Freund, *Ber.*, **1947**, 80, 143.
54. W. Baker, J. B. Harbone e W. D. Ollis, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 1303.
55. D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, *Heterocycl. Commun.*, **1997**, 3, 433.

Capítulo 3

Reacções de Diels-Alder de 4-estiril-1*H*-pirazóis:
síntese de 1*H*-indazóis

1. Introdução	161
1.1. Actividade biológica e estrutura dos indazóis	161
1.2. Nomenclatura de indazóis	163
1.3. Métodos de síntese de indazóis	164
1.4. Reacções de Diels-Alder de vinilpirazóis e estirilpirazóis	181
2. Reacção de Diels-Alder de 4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1<i>H</i>-pirazóis	187
2.1. Nomenclatura dos compostos sintetizados nesta parte do trabalho	187
2.2. <i>N</i> -Acetilação de 4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1 <i>H</i> -pirazóis	189
2.3. Reacção de Diels-Alder com a <i>N</i> -metilmaleimida	192
2.4. Reacção de Diels-Alder com a <i>N</i> -fenilmaleimida	200
2.5. Reacção de Diels-Alder com o acetilenodicarboxilato de dimetilo	202
2.6. Oxidação de 1-acetil-5-aril-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirroló-[3,4- <i>g</i>]-1 <i>H</i> -indazóis	204
3. Caracterização estrutural dos compostos sintetizados	210
3.1. Caracterização por RMN	210
3.2. Caracterização por espectrometria de massa	240
4. Procedimento experimental	248
4.1. Reagentes, solventes, sílicas e equipamento utilizados	248
4.2. Acetilação de (<i>Z</i>)- e (<i>E</i>)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1 <i>H</i> -pirazóis	248
4.3. Síntese de 1-acetil-5-aril-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirroló[3,4- <i>g</i>]-1 <i>H</i> -indazóis	255
4.4. Síntese do 1-acetil-7-fenil-3-(2-hidroxifenil)-5-(4-nitroestiril)-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirroló[3,4- <i>g</i>]-1 <i>H</i> -indazol	261
4.5. Síntese do 1-[1,2-carboximetiletenil]-3-(2-hidroxifenil)-4-(4-nitroestiril)-1 <i>H</i> -pirazol	262
4.6. Síntese de 5-aril-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxopirroló[3,4- <i>g</i>]-1 <i>H</i> -indazóis	263
Anexo 3	269
5. Bibliografia	271

Reacções de Diels-Alder de 4-estiril-1*H*-pirazóis: síntese de 1*H*-indazóis

1. Introdução

Nesta parte do trabalho descreve-se a síntese de alguns derivados de 1*H*-indazóis usando como precursores os 4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**82**) e (**83**) sintetizados anteriormente. A síntese de derivados de 1*H*-indazóis permitirá, por um lado, estudar o comportamento como dienos em reacções de Diels-Alder dos 4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis e, por outro lado, permitirá a preparação de novos compostos com valor acrescentado uma vez que são inúmeras as aplicações de indazóis sobretudo no campo da medicina. São as diversas aplicações biológicas deste tipo de compostos que tem estimulado a investigação nesta área.

1.1. Actividade biológica e estrutura dos indazóis

É rara a ocorrência de produtos naturais que possuam na sua estrutura o núcleo de indazol. Até agora só se conhecem três exemplos, a nigelicina (**I**), a nigeplanina (**II**) e a nigelidina (**III**) (**Figura 29**) que são alcalóides derivados de indazóis. A nigelicina (**I**) foi isolada em 1985 a partir das sementes da planta *Nigella sativa*.¹ Os outros dois derivados da mesma família, a nigeplanina (**II**) e a nigelidina (**III**) foram isolados a partir das espécies *Nigella glandulifera* e *Nigella sativa*, respectivamente.²

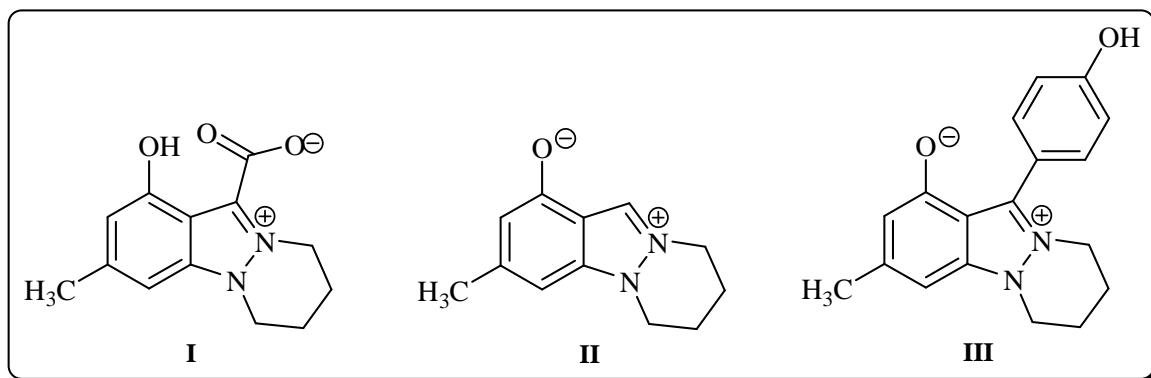


Figura 29 – Alcalóides derivados de indazóis que ocorrem na natureza.

No entanto, há um grande número de compostos sintéticos que contêm na sua estrutura o núcleo do indazol como unidade estrutural principal e que são reconhecidos pela vasta gama de actividades biológicas e aplicações farmacológicas que possuem.³ Das inúmeras aplicações farmacológicas dos indazóis pode referir-se a aplicação no tratamento de doenças do sistema nervoso central (por exemplo, o granisetron),³ como agentes antipiréticos e anti-inflamatórios (por exemplo, o bendazac e a benzidamina),⁴ como agentes antimicrobianos e anti-tumorais.^{4c} Alguns apresentam também afinidade para receptores não esteróides da progesterona e como antagonistas da dopamina.⁵ Os 6- e 7-nitroindazóis são inibidores da enzima óxido nítrico sintase.⁶ Alguns indazóis actuam como anti-inflamatórios e ao mesmo tempo como analgésicos.⁷ O ácido-1-benzil-1*H*-indazol-3-carboxílico possui actividade antiespermatogénica e anticancerígena, sendo a actividade anticancerígena comum a outros indazóis.^{8,9} 1-Benzóil-1*H*-indazóis possuem actividade antiartrítica e alguns indazóis possuem propriedades glucocorticóides (por exemplo, o cortivazol).¹⁰ Certos indazóis actuam como inibidores de enzimas, alguns possuem actividade antivírica específica, outros possuem actividade broncodilatadora, vasodilatadora, neuroprotectora e são também usados no tratamento da diabetes.^{10,11} Alguns 1*H*-indazóis-4,7-quinonas possuem actividade anti-helmíntica e diurética.¹⁰

Os indazóis também são muito usados na agricultura, em virtude da sua actividade herbicida, bactericida, fungicida ou reguladora do crescimento.¹⁰ Na indústria alimentar são usados como edulcorantes, em particular os guanidino-1*H*-indazóis.¹⁰ Os arilazoindazóis são usados como reagentes para a determinação de vanádio.^{10,12} Além destas aplicações, existem muitas outras por exemplo, em tintas, em fotografia e desenvolvimento de materiais fotográficos, em adesivos, em filmes de poliamida ou como anti-corrosivos.¹⁰

Embora os indazóis possam existir como 1*H*-indazóis (**I**), 2*H*-indazóis (**II**) e 3*H*-indazóis (**III**) (**Figura 30**), tanto no estado sólido como em solução os indazóis não substituídos no azoto existem predominantemente na forma (**I**).

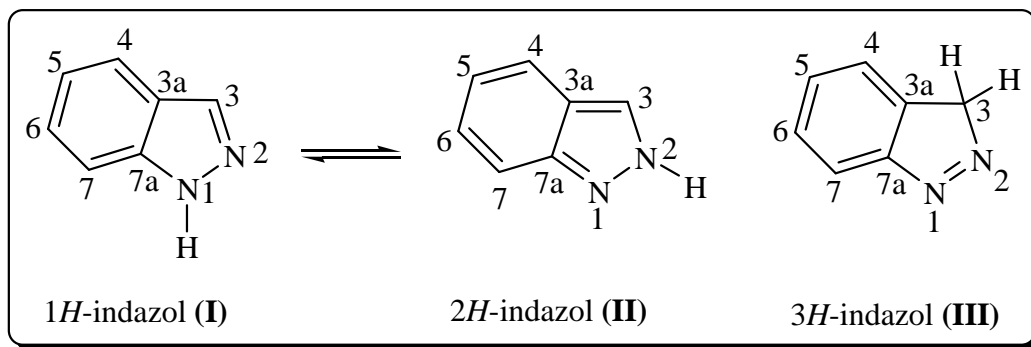


Figura 30 – Formas tautoméricas do indazol.

O *1H*-indazol é um composto aromático. O anel do pirazol do *1H*-indazol é um dos mais estáveis na série dos azóis. Contudo a sua aromaticidade é reduzida quando se encontram fundidos com um anel benzénico. Apesar disso as reacções de degradação dos indazóis exigem condições drásticas mas, as reacções de oxidação, termólise ou fotólise clivam o heterocíclo. Os indazóis são bases fracas e formam por exemplo, sais de sódio e de prata. Estes compostos sofrem também reacções de substituição electrofílica sobretudo na posição C-3, a mais reactiva. Os centros C-5 e C-7 são posições onde pode dar-se também substituição electrofílica embora sejam menos reactivas do que C-3. O átomo de azoto N-1 assemelha-se ao átomo de azoto do pirrol, mas N-2 possui um par de electrões desemparelhado, o que o torna mais básico do que N-1 e uma posição susceptível de ser protonada (forma tautomérica I).

1.2. Nomenclatura de indazóis

Os indazóis são normalmente designados deste modo, ou mais correctamente por *1H*-indazóis. O nome sistemático da IUPAC benzo[*c*]pirazol não é muito usado, assim como a designação de 1,2-benzodiazol.¹⁰ A numeração do anel do *1H*-indazol começa pelo átomo de azoto que se encontra ligado ao hidrogénio, sendo-lhe atribuído o número 1 e ao outro azoto atribui-se o número 2, tal como está indicado acima na Figura 30 (forma tautomérica I).

1.3. Métodos de síntese de indazóis

Os primeiros indazóis foram sintetizados em 1880.¹⁰ No início do século 20 foram desenvolvidos vários métodos de síntese destes compostos e muitas publicações mais recentes reportam modificações e aperfeiçoamentos de alguns desses métodos.

São conhecidos vários métodos para a síntese de indazóis;^{3,13} a maior parte deles utiliza derivados do benzeno como reagentes de partida e a etapa final destas reacções de síntese do indazol consiste na formação de uma ligação entre dois átomos de azoto para formar o anel do pirazol. Contudo existem outros métodos que envolvem a formação de ligações N-C, em particular das ligações N2-C3 ou N1-C7a (de acordo com a numeração do 1*H*-indazol (**I**) usada na Figura 30). A literatura refere ainda alguns exemplos, embora poucos, de reacções de síntese de indazóis que envolvem a formação de ligações C3-C3a.

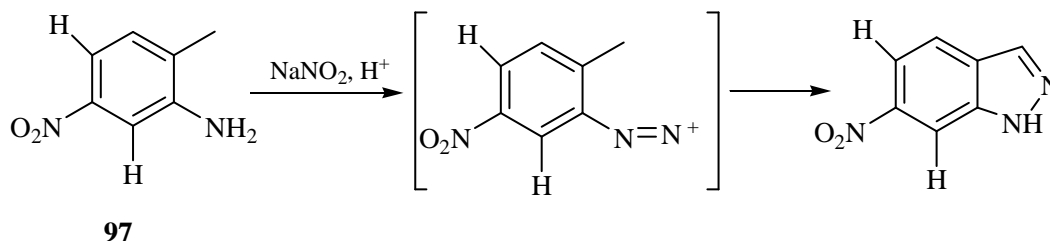
As vias de síntese de indazóis mais comuns envolvem geralmente dois tipos de reacção, a ciclização de compostos de 2-alquilfenildiazónio ou a reacção de hidrazinas mono ou bifuncionais com derivados de benzeno ou ciclo-hexanonas. Seguidamente serão referidos de forma muito sumária alguns dos métodos mais comuns de síntese de indazóis.

1.3.1. Métodos que envolvem a formação de uma ligação N-N e de uma ligação N-C

Estes métodos envolvem geralmente a utilização de benzenos dissustituídos obtidos a partir de derivados da 2-metilanilina. O segundo átomo de azoto do anel do indazol é proveniente do ácido nitroso.

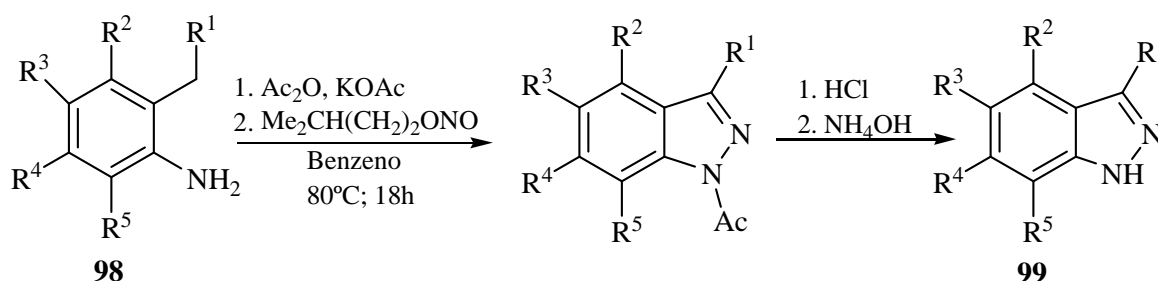
1.3.1.1. Síntese a partir de 2-alquilanilinas

Este método requer a diazotização de anilinas adequadamente substituídas (**97**) em solventes próticos, seguida em muitos casos de ciclização espontânea (**Esquema 52**). É um método simples mas está limitado a sais de diazónio que possuam substituintes sacadores de electrões no anel aromático ou na cadeia alquílica e formam-se muitas vezes fenóis ou azo compostos como produtos secundários. Assim o 1*H*-indazol ou indazóis que possuam substituintes dadores de electrões não podem ser sintetizados por este método.^{10,14}



Esquema 52

A reacção de Jacobson é outro método de síntese de indazóis e utiliza 2-aminotoluenos (**98**) como reagentes de partida. A via de síntese envolve uma reacção de acetilação, seguida de nitrosação e ciclização térmica originando o 1-acetil-1*H*-indazol. A desacetilação dá origem ao 1*H*-indazol (**99**). Neste método não há qualquer restrição quanto ao tipo de substituintes sejam eles sacadores ou dadores de electrões. Numa modificação da reacção de Jacobson a acetilação, nitrosação e ciclização térmica ocorrem num só passo, usando o nitrito de 3-metilbutilo como agente de nitrosação, evitando deste modo o isolamento de compostos nitrosos que são instáveis e explosivos. A clivagem do grupo acetilo é conseguida por tratamento com ácido clorídrico e hidróxido de amónio (Esquema 53).¹⁰

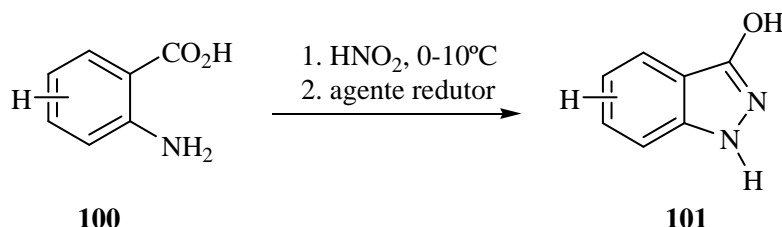


Esquema 53

1.3.1.2. Síntese a partir de 2-acilanilinas por diazotização seguida de ciclização reductiva

As 2-acilanilinas (**100**) podem ser convertidas em sais de diazónio e reduzidas com hidrogenossulfito de sódio, zinco ou hidreto de alumínio e lítio, numa segunda etapa, originando as correspondentes hidrazinas. Estas hidrazinas ciclizam dando origem a 1*H*-indazóis substituídos na posição 3 (Esquema 54).^{10,15} Por exemplo o ácido (**100**) sofre

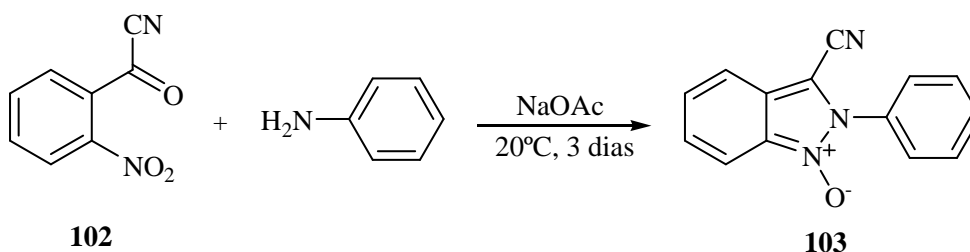
diazotização seguida de redução, usando o sulfito de sódio como agente redutor, originando como intermediário o 2-hidrazino benzoato que imediatamente cicliza dando origem ao 1*H*-indazol-3-ol (**101**).



Esquema 54

1.3.1.3. Síntese a partir da reacção de 2-acil-2-nitrobenzenos substituídos com aminas

Este método de ciclização envolve a formação de uma ligação heteroátomo-heteroátomo e uma outra ligação heteroátomo-carbono e origina *N*-óxidos de 2*H*-indazólio.^{10,16} Um exemplo deste método é a reacção do 2-nitrofenil(oxo)acetonitrilo (**102**) com aminas aromáticas, que origina o *N*-óxido de indazólio (**103**) (**Esquema 55**).



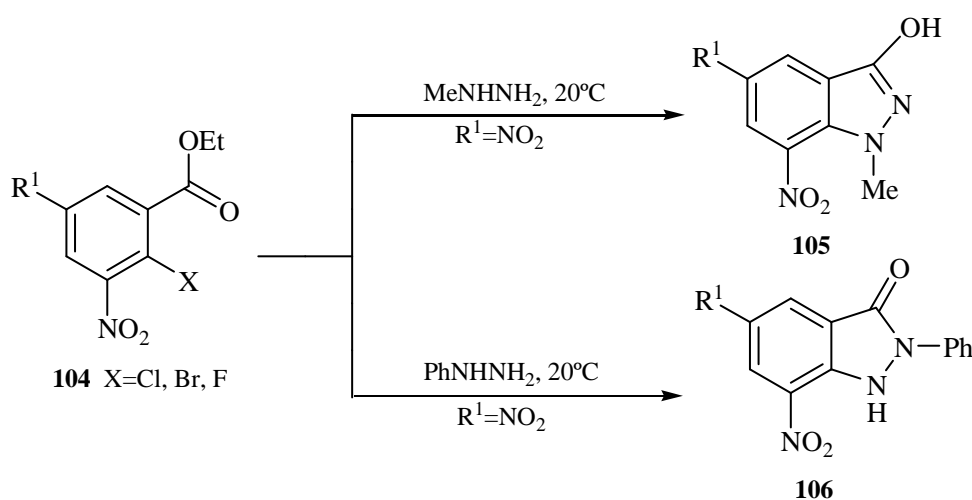
Esquema 55

1.3.2. Métodos que envolvem a formação de duas ligações N-C

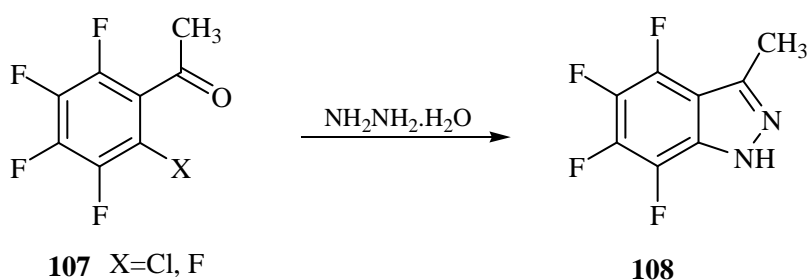
Estes métodos utilizam benzenos substituídos funcionalizados nas posições 1 e 2 onde um dos grupos é um grupo carbonilo e o outro é um grupo que sai facilmente, por exemplo um halogénio. O outro reagente de partida é o que possui os átomos de azoto e normalmente são hidrazinas. Formam-se benzoil-hidrazonas ou aril-hidrazinas como intermediários que depois ciclizam dando origem a indazóis. O método é simples mas em geral os rendimentos são moderados. De seguida são citados alguns exemplos.

1.3.2.1. Síntese a partir da reacção de 1-acil-2-haloarilos de 2-hidroxi-arilcetonas ou de 1-acil-2-azidoarenos com hidrazinas

Os benzoatos (**104**) contendo halogénios na posição *orto* reagem com hidrazinas e ciclizam dando origem a indazóis com um grupo hidroxilo (**105**) ou a função cetona na posição 3 (**106**) (**Esquema 56**).¹⁰ Num método muito semelhante a este, arilcetonas (**107**) reagem com hidrazinas e ciclizam dando origem aos correspondentes 1*H*-indazóis (**108**) (**Esquema 57**).¹⁷⁻²⁰

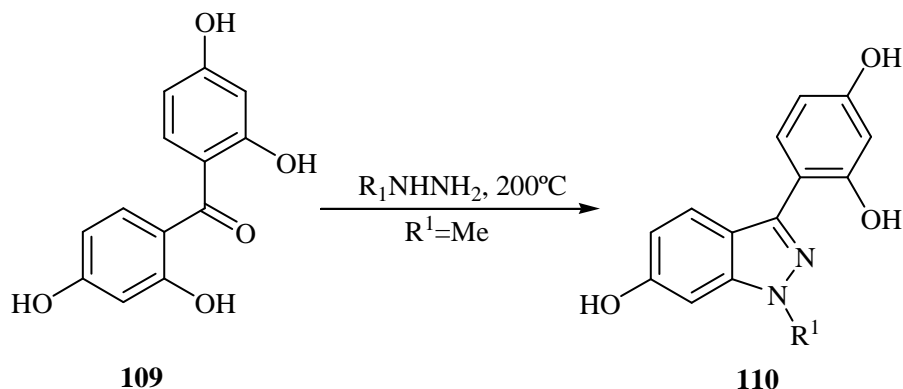


Esquema 56



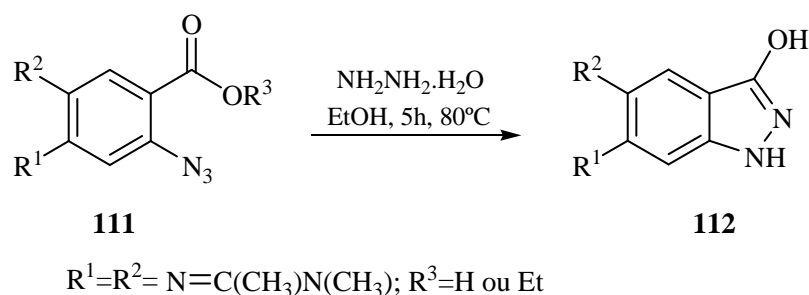
Esquema 57

Algumas 2-hidroxiarilcetonas (**109**) são suficientemente reactivas para reagirem com hidrazinas, ciclizando nos correspondentes pirazóis (**110**), sem que sejam isoladas hidrazonas intermediárias (**Esquema 58**).¹⁰



Esquema 58

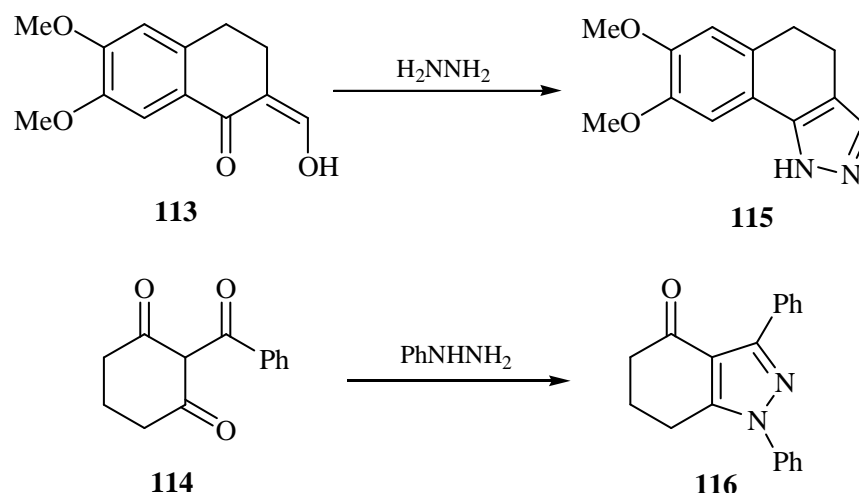
1-Acil-2-azidoarenos (**111**) podem reagir com hidrazinas através de uma reacção de substituição nucleofílica do grupo azido ou através de intermediários pentazeno, dando origem a 1*H*-indazóis com um grupo hidroxilo na posição 3 (**112**) (Esquema 59).²¹



Esquema 59

1.3.2.2. Síntese a partir da reacção de 2-acilciclo-hexanonas com hidrazinas

A ciclização de 2-acilciclo-hexanonas (**113 e 114**) com hidrazinas origina directamente 4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-indazóis (**115 e 116**) (Esquema 60), que por oxidação são convertidos nos correspondentes indazóis. Esta é uma via simples de obtenção de indazóis e de indazóis fundidos com outros anéis.^{10,22-27} Quando se utilizam aril-hidrazinas pode obter-se uma mistura de isómeros (1*H*- e 2*H*-indazóis).



Esquema 60

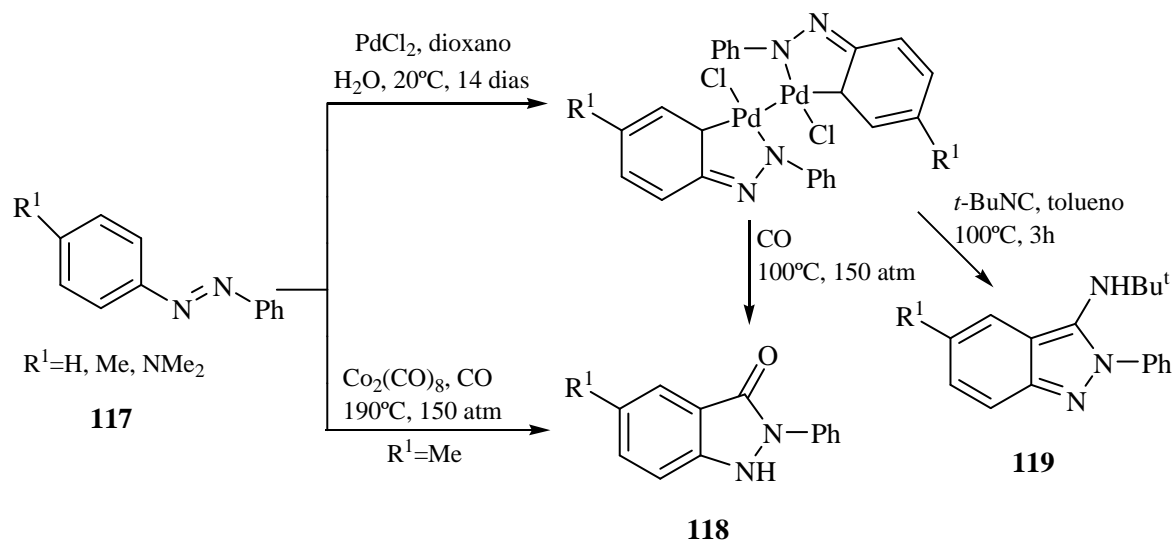
1.3.3. Métodos que envolvem a formação de uma ligação N-C e de uma ligação C-C

Nestes métodos de síntese de indazóis utilizam-se normalmente fenil-hidrazinas, fenil-hidrazonas, azobenzenos ou *o*-diazouquinonas como um dos reagentes de partida, sendo o outro reagente um derivado do ácido carbónico, monóxido de carbono, isocianidas ou cetenos.¹⁰

1.3.3.1. Síntese a partir da reacção de azobenzenos com um fragmento C-1 via formação de complexos metálicos

A *orto*-metalação de azobenzenos com compostos de paládio ou cobalto seguida da reacção destes complexos com um fragmento de carbono dá origem a indazóis. Por exemplo a reacção de um complexo de paládio do azobenzene (**117**) com monóxido de carbono ou *tert*-butilisocianeto, origina os correspondentes indazóis (**118**) e (**119**) (Esquema 61).

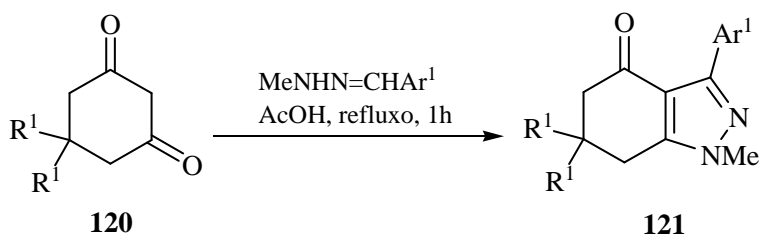
A reacção de azobenzenos com unidades de carbono como o metanol ou carbenos também origina indazóis.²⁸



Esquema 61

1.3.3.2. Síntese a partir de ciclo-hexanodionas, benzoquinonas e hidrazonas

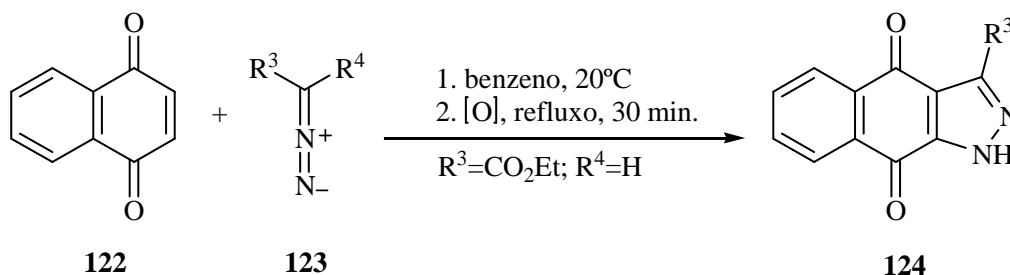
As ciclo-hexanodionas (**120**) podem reagir com 2-alkil-hidrazonas derivadas do benzaldeído em ácido acético, dando origem a 3-aryl-1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-indazóis (**121**) (Esquema 62).



Esquema 62

1.3.3.3. Síntese a partir da reacção de benzoquinonas com diazoalcanos

As cicloadições 1,3-dipolares entre benzoquinonas (**122**) e diazoalcanos (**123**) originam 1*H*-indazol-4,7-quinonas (**124**) (Esquema 63). Com diazometanos dissustituídos como por exemplo o diazodifenilmetano (**123**, $R^3=R^4=Ph$) formam-se 3*H*-indazóis. Normalmente a reacção pára na forma de hidroquinona, a menos que seja usado um oxidante forte para provocar a oxidação a quinona.¹⁰



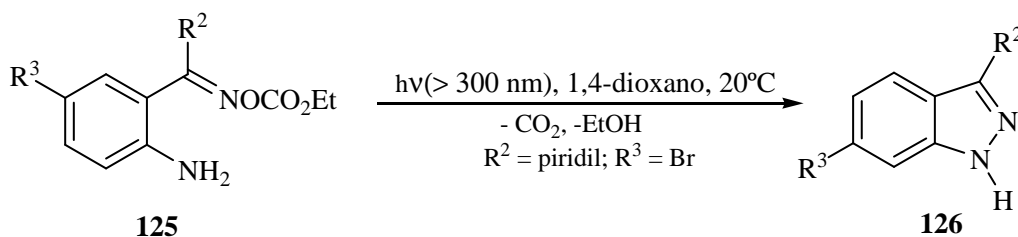
Esquema 63

1.3.4. Métodos que envolvem a formação de uma ligação N-N

Muitos indazóis podem ser sintetizados a partir de benzenos 1,2-difuncionalizados possuindo na posição C-1 um substituinte com um átomo de azoto, como por exemplo, o grupo amina, azido ou nitro. Se na posição C-2 existir um outro grupo contendo um átomo de azoto, por exemplo um grupo ciano, iminoalquilo ou aminocarbonilo pode ocorrer uma ciclização intramolecular com formação de uma ligação N-N. Vejamos alguns exemplos:

1.3.4.1. Síntese a partir de 2-acil-1-amino-, 1-azido- ou 1-nitroarenos

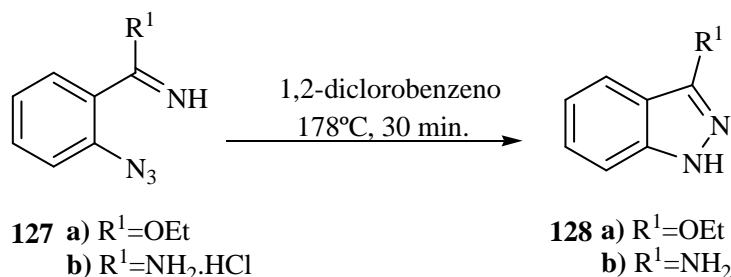
O *N*-metilaminobenzonitrilo pode ciclizar dando origem a 1-metil-1*H*-indazol, quando irradiado com luz de comprimento de onda superior a 300 nm. Nas mesmas condições o 2-aminobenzonitrilo rearranja no correspondente benzimidazol.¹⁰ A fotólise de *O*-(etoxicarbonil)oximas de 2-aminofenilcetonas (**125**) origina os correspondentes 1*H*-indazóis (**126**) em bons rendimentos (**Esquema 64**).



Esquema 64

Os azidoarenos (**127**) contendo substituintes do tipo imidoésteres, carboxamidas, oximas ou hidrazonas na posição *orto*, podem ciclizar através de um processo térmico ou

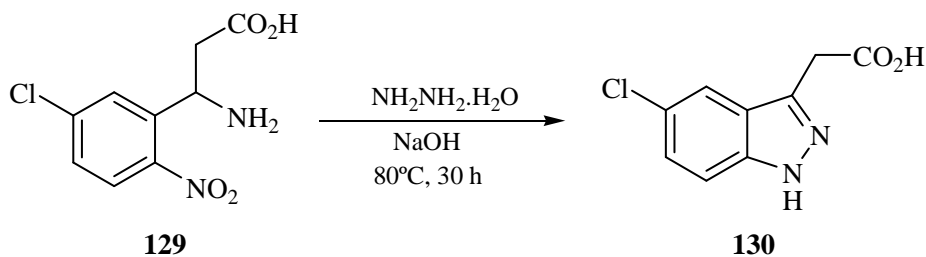
fotoquímico, *via* um mecanismo electrocíclico ou através de um intermediário nitreno, dando origem a indazóis (**Esquema 65**). Por exemplo, a termólise do composto (**127a**) origina o correspondente 1*H*-indazol (**128a**) com bom rendimento (75%). O composto (**128a**) pode ser obtido também através da fotólise do composto (**127a**) usando luz de comprimento de onda acima de 350 nm, mas neste caso o rendimento da síntese é apenas 47%. A termólise do composto (**127b**) origina o 3-amino-1*H*-indazol (**128b**).



Esquema 65

A redução de nitroarenos a arilnitrenos é outra via de síntese de 1*H*-indazóis. Como agentes redutores podem ser usados o fosfito de trietilo, o oxalato de ferro (II), o hidreto de alumínio e lítio, o zinco ou a hidrazina. Por exemplo, o ácido 2-amino-2-(2-nitro-5-clorofenil)propanóico (**129**), reage com o hidrato de hidrazina dando origem ao ácido (5-cloro-1*H*-indazol-3-il)acético (**130**) em bom rendimento (**Esquema 66**). A redução da *N*-[(2-nitrofenil)metilideno]anilina com fosfito de trietilo origina o 2-fenil-1*H*-indazol.¹⁰

Quando a 2-nitro-*N*-fenilbenzamida é reduzida com zinco em meio alcalino ocorre a ciclização dando origem ao 2-fenil-1*H*-indazol-3(2*H*)-ona.¹⁰ Quando são usadas 2-nitrosobenzamidas como reagentes de partida, a ciclização em indazol ocorre por aquecimento em meio alcalino, não sendo necessária a presença de um agente redutor.¹⁰



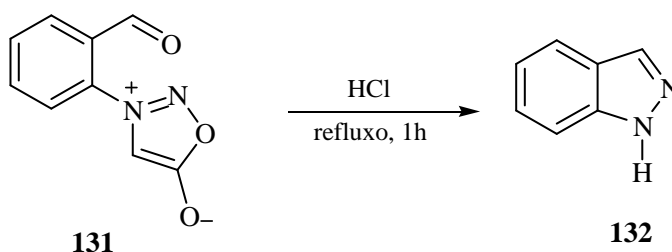
Esquema 66

1.3.5. Métodos que envolvem a formação de uma ligação N-C

Este método utiliza como reagentes de partida, 2-alkil ou 2-acilarenos que apresentam na posição *orto* um grupo hidrazinilo ou diazeno que contém o fragmento N-N do indazol que se pretende sintetizar. Um outro método utiliza ácidos 2-hidrazinobenzóicos ou reagentes similares que contenham uma unidade do tipo arilo-C-N-N com um grupo que se despede facilmente ligado ao carbono α .^{10,29-32} Vejamos alguns exemplos:

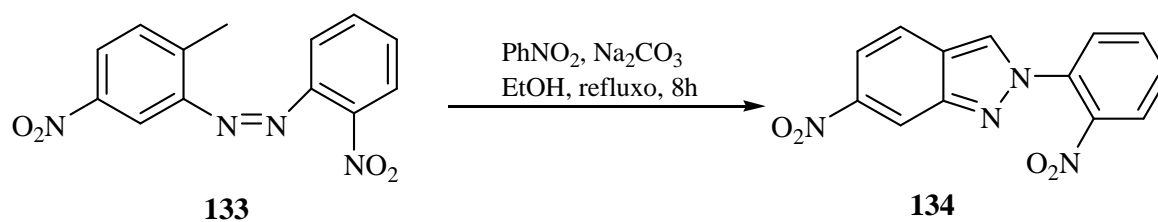
1.3.5.1. Síntese a partir de 2-carboxi- ou 2-acil-1-hidrazinobenzenos

De entre os vários exemplos que poderiam ser apresentados para ilustrar este método, indica-se um que utiliza como reagentes de partida pirazóis ou sidnonas contendo na posição *orto* grupos alquilarilo ou acilarilo.¹⁰ A 2-(2-formilfenil)sidnona (**131**) cicliza em 1*H*-indazol (**132**) quando aquecida com uma solução concentrada de ácido clorídrico (**Esquema 67**). O ácido 3-(2-hidrazinofenil)propenóico sofre ciclização oxidativa em solução aquosa alcalina, originando o ácido 1*H*-indazol-3-il-acético.^{10,29,30}



Esquema 67

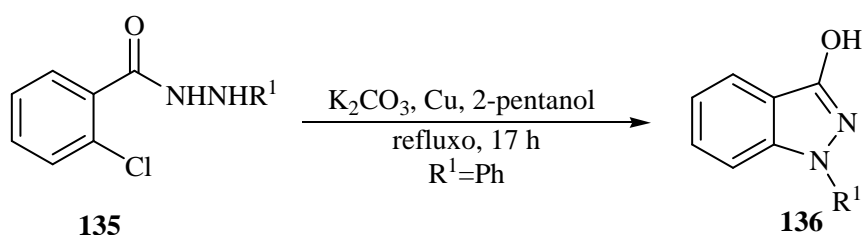
2-Alquilazobenzenos (**133**) podem ser oxidados a 2-aril-2*H*-indazóis (**134**) (**Esquema 68**). Como agente oxidante pode ser usado por exemplo o nitrobenzeno. Outros arilazocompostos e seus derivados ciclizam rapidamente quando aquecidos na presença de uma solução alcalina ou quando tratados com fosfito de trietilo convertendo-se assim nos correspondentes indazóis.¹⁰



Esquema 68

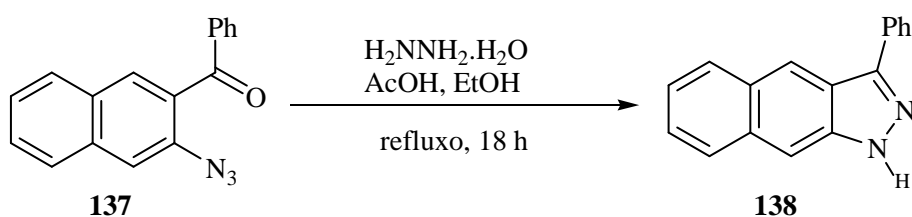
1.3.5.2. Síntese a partir de 2-halobenzo-hidrazidas e 2-halobenzoil-hidrazonas de 2-azidobenzo-hidrazidas e 2-azidobenzoil-hidrazonas

2-Clorobenzo-hidrazidas (**135**) podem ser ciclizadas em 1*H*-indazol-3-óis (**136**) quando tratadas com cobre e carbonato de potássio (**Esquema 69**).¹⁰



Esquema 69

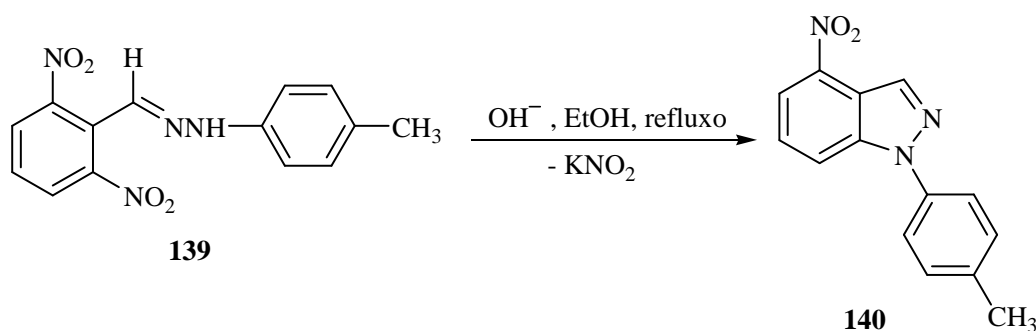
A decomposição térmica de arilazidas substituídas na posição 2 também origina indazóis. Em alguns casos a função azida também pode reagir como um grupo que se despede facilmente assumindo assim um comportamento análogo ao dos halogénios. É o que acontece na reacção de (2-ácil)azidobenzenos (**137**) com o hidrato de hidrazina que dá origem a 1*H*-indazóis substituídos na posição 3 (**138**) (**Esquema 70**).^{10,33}



Esquema 70

1.3.5.3. Síntese a partir de 2-nitrobenzoil-hidrazonas, de benzo-hidrazidas e de hidrazonas de aldeídos e cetonas aromáticos

Nestes compostos o grupo 2-nitro pode reagir como um grupo que sai facilmente permitindo a formação do correspondente indazol. Por exemplo, o 2,6-dinitrobenzaldeído aril-hidrazona (**139**) por tratamento com hidróxido de potássio em etanol origina o 1-aril-4-nitro-1*H*-indazol (**140**) com um rendimento quantitativo (**Esquema 71**).¹⁰



Esquema 71

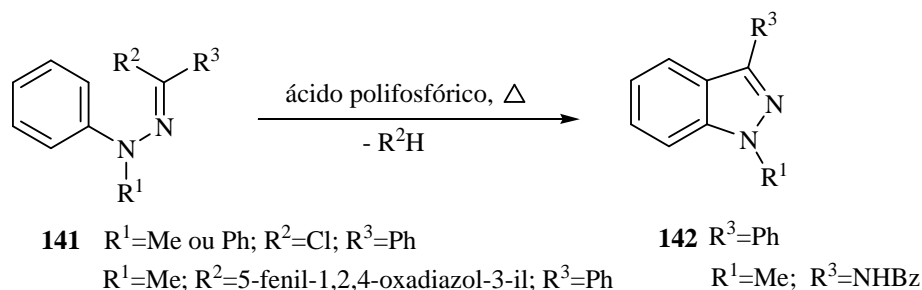
A ciclização de benzo-hidrazidas que não possuem substituintes reactivos na posição *orto* exige condições reaccionais mais enérgicas, sobretudo a presença de agentes oxidantes fortes, ácidos fortes ou bases fortes.¹⁰

1.3.6. Métodos que envolvem a formação de uma ligação C-C

A formação de uma ligação C-C entre um núcleo aromático e uma função carbonilo exige como reagentes de partida benzenos monofuncionalizados derivados de *N*-aril-hidrazonas.

1.3.6.1. Síntese a partir de 2-(alquilideno-hidrazino)arilos por ciclização ou por rearranjo

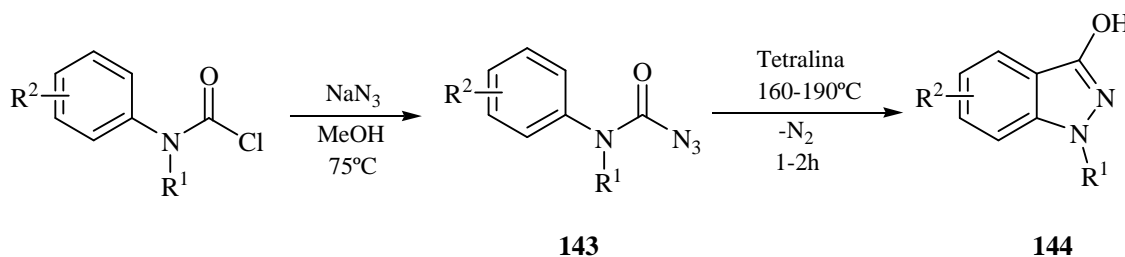
Cloretos de *N*-fenil-hidrazonilo (**141**; $\text{R}^1=\text{Me}$ ou Ph ; $\text{R}^2=\text{Cl}$; $\text{R}^3=\text{Ph}$) ciclizam em 3-fenil-1*H*-indazóis (**142**) por tratamento com o ácido polifosfórico, mas com baixos rendimentos (**Esquema 72**). Um outro método consiste na termólise de compostos do tipo (**141**; $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=5\text{-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il}$; $\text{R}^3=\text{Ph}$) em benzeno a refluxo. Neste caso o produto da reacção, o *N*-(1-metil-1*H*-indazol-3-il)benzamida (**142**; $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^3=\text{NHBz}$) é obtido em bom rendimento (70%).



Esquema 72

1.3.6.2. Rearranjo de Curtius de *N*-arilcarbamoilazidas *N*-substituídas

O rearranjo de Curtius de *N*-arilcarbamoilazidas *N*-substituídas (**143**) origina intermediários do tipo arilamino isocianatos que sofrem uma ciclização intramolecular dando origem a 1*H*-indazol-3-óis (**144**) (Esquema 73).^{34,35}



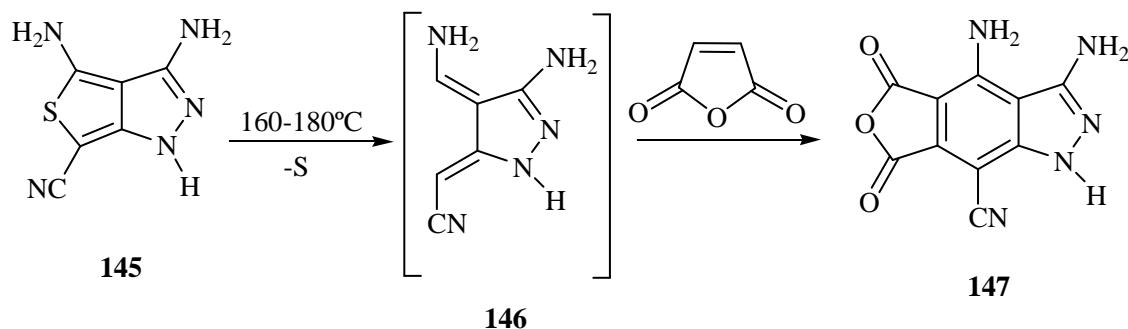
Esquema 73

1.3.7. Métodos que envolvem ciclização e formação de duas ligações C-C

Pirazóis que possuam uma estrutura diénica podem participar em reacções de cicloadição de Diels-Alder dando origem a heterocíclis fundidos. Alguns pirazóis podem ainda reagir como dienófilos combinando-se com dienos apropriados dando origem a indazóis.¹⁰ Exemplos deste tipo de reacções usando 4- e 5-vinilpirazóis como reagentes de partida (essencialmente como dienos) serão apresentados detalhadamente mais adiante (ver ponto 1.4). Vejamos agora outros exemplos:

1.3.7.1. Síntese a partir de 4,5-dimetileno-4,5-di-hidro-1*H*-pirazóis por reacção com diferentes dienófilos

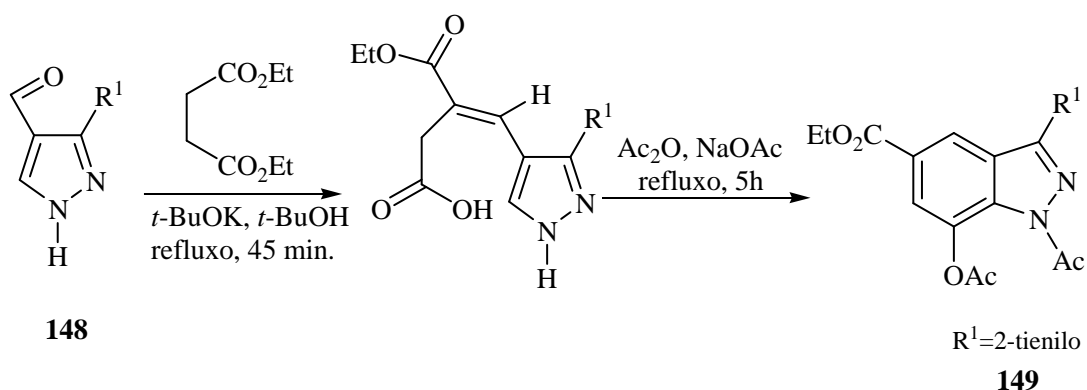
Pirazóis do tipo (**146**), obtidos a partir de tienopirazóis (**145**), reagem com dienófilos como a *N*-fenilmaleimida ou o anidrido maleico através de reacções de cicloadição [4+2] dando origem a indazóis (**147**) (Esquema 74).^{42,43}



Esquema 74

1.3.7.2. Síntese a partir do 1*H*-pirazol-4-carboxaldeído por reacção com o succinato de dietilo

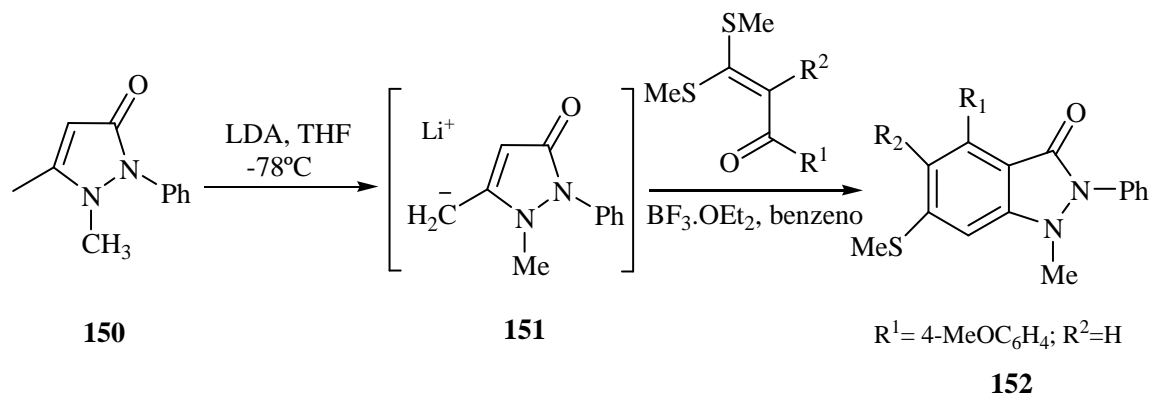
A condensação de Stobbe de 1*H*-pirazóis-4-carboxaldeídos (4-formil-1*H*-pirazóis) substituídos na posição 3 (**148**) com o succinato de dietilo, seguida de ciclização intramolecular na presença de anidrido acético origina os indazóis (**149**) (**Esquema 75**).¹⁰



Esquema 75

1.3.7.3. Síntese a partir de 3-metilpirazóis e α -oxocetenos

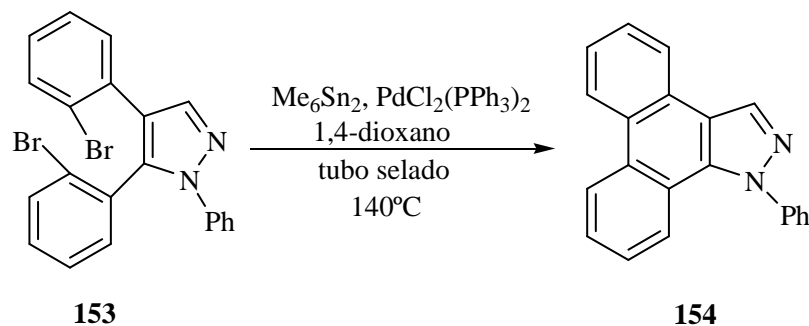
Os 3-litiometil-1,2-di-hidropirazóis (**151**), gerados a partir de 3-metil-1,2-di-hidropirazóis (**150**), reagem com ditioacetais através de uma reacção de cicloadição regioselectiva seguida de aromatização, dando origem a indazóis (**152**) (**Esquema 76**).⁴⁴



Esquema 76

1.3.7.4. Síntese a partir de 1,4,5-triaril-1*H*-pirazóis

A redução electroquímica induz o acoplamento intramolecular de 1,4,5-triaril-1*H*-pirazóis (**153**) dando origem a indazóis (**154**) (**Esquema 77**). Em alguns casos os rendimentos são baixos. O agente redutor mais indicado é o hexametildiestanato na presença de um complexo de paládio como catalisador. Outros métodos baseiam-se em reacções de fotociclização e foram aplicados com sucesso em alguns casos.^{10,45}



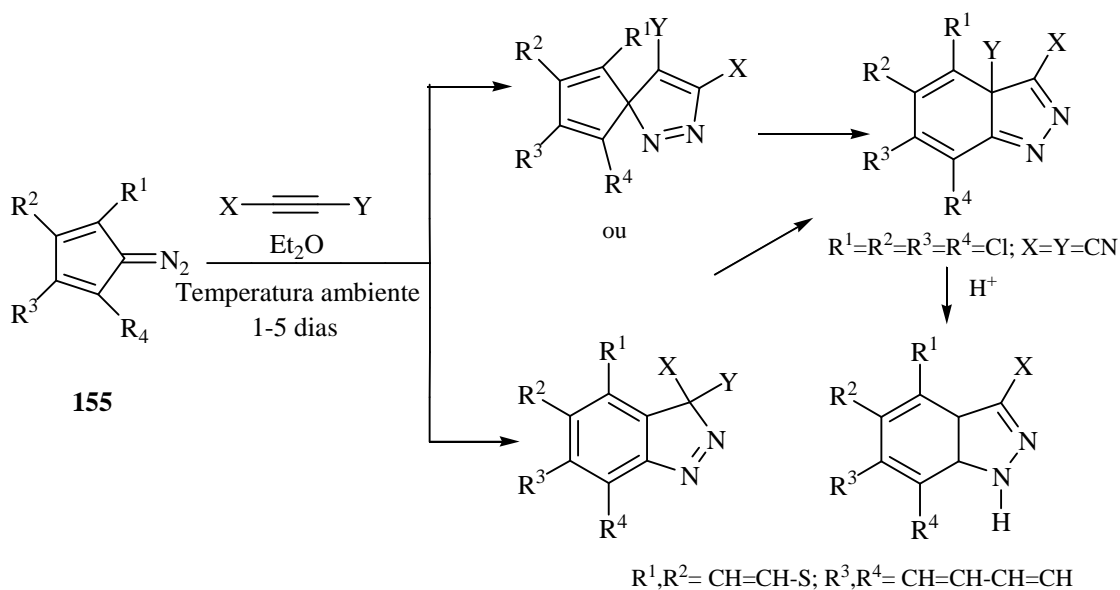
Esquema 77

1.3.8. Métodos que envolvem a transformação de anéis heterocíclicos

Alguns métodos de síntese de indazóis utilizam reagentes de partida contendo anéis heterocíclicos e não heterocíclicos. Os indazóis são obtidos por transformação desses anéis através: a) de rearranjos, b) reacções de extrusão, c) ou reacções de inserção de outros átomos.¹⁰ Uma explicação mais detalhada destes métodos encontra-se descrita na literatura,¹⁰ apresentando-se em seguida apenas alguns exemplos.

1.3.8.1. Síntese a partir da expansão de anéis

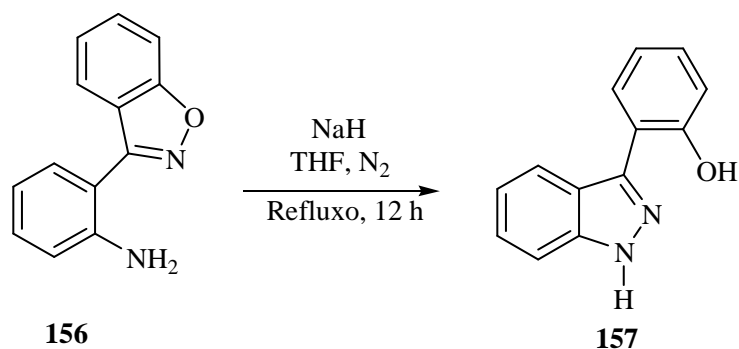
A expansão de diazociclopentadienos (**155**) para dar origem a indazóis constitui um exemplo deste tipo de síntese e é conhecida como rearranjo de Van-Alphen-Hüttel (**Esquema 78**).¹⁰



Esquema 78

1.3.8.2. Síntese *via* rearranjo de anéis aromáticos

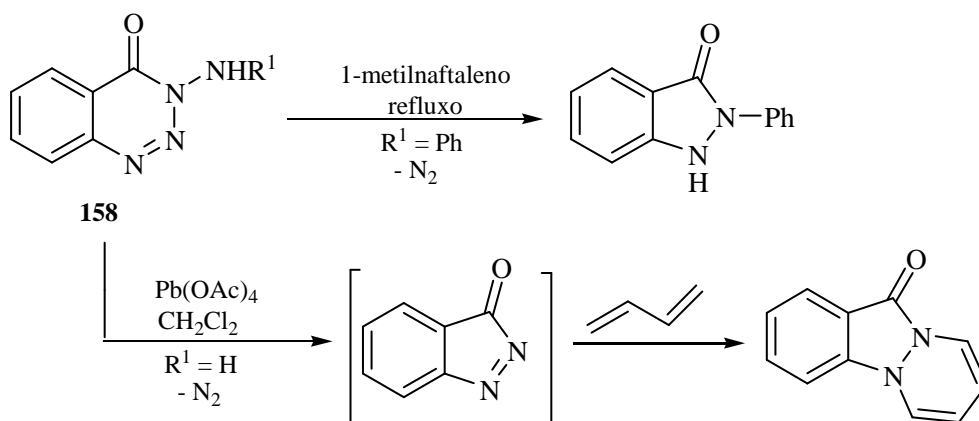
Como exemplo deste método de síntese de indazóis podemos referir o rearranjo de indóis a indazóis. O método consiste na abertura do anel do indol em meio básico, seguido de diazotização e ciclização. Seguidamente ocorre uma redução com hidrogenossulfito de sódio, dando assim origem ao correspondente indazol.^{46,47} Outro exemplo é o rearranjo de 1,2-isoxazóis ou 1,2,4-oxadiazóis. Por exemplo, a desprotonação redutiva do 3-(2-aminofenil)-1,2-benzisoxazol (**156**) com hidreto de sódio provoca a abertura do anel do isoxazol que seguida de uma nova ciclização, origina o correspondente indazol (**157**) (**Esquema 79**).¹⁰ A termólise de alguns derivados de 1,2,4-oxadiazóis induz o rearranjo que dá origem aos correspondentes indazóis.⁴⁸



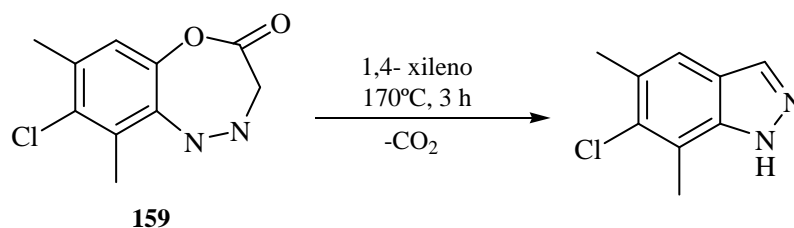
Esquema 79

1.3.8.3. Síntese através da contracção de anéis aromáticos

A síntese de indazóis através da contracção de anéis utiliza precursores monocíclicos ou bicíclicos. Por exemplo, a fotoirradiação ou a redução electroquímica de derivados de triazinas (**158**) origina indazóis (**Esquema 80**).¹⁰ Derivados de benzoxadiazepinas (**159**) também podem ser usados como precursores para a síntese de indazóis por este método (**Esquema 81**).^{10, 49,50}



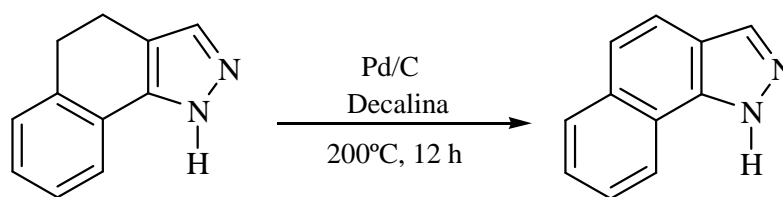
Esquema 80



Esquema 81

1.3.9. Métodos que envolvem a aromatização de anéis de 5 e 6 lados

A aromatização é uma etapa importante na síntese de muitos indazóis (**Esquema 82**), por exemplo quando estes são obtidos através de reacções de Diels-Alder, nas quais o cicloaducto intermediário que se forma tem de ser posteriormente oxidado. A oxidação pode ser efectuada através da desidrogenação com paládio como catalisador ou com DDQ. Noutros casos, a clivagem de um grupo substituinte, por exemplo um éster, pode induzir a aromatização.^{10,51,27}



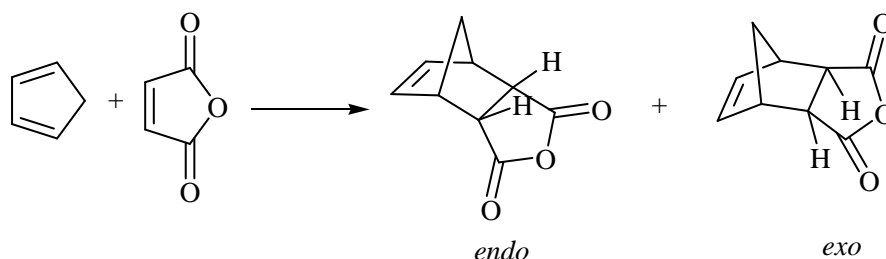
Esquema 82

Dando continuidade ao estudo do nosso grupo de investigação sobre a síntese e transformação de estirilpirazóis, é objectivo deste trabalho estudar a reactividade dos 4-estiril-1*H*-pirazóis perante vários dienófilos, pretendendo obter deste modo cicloaductos de Diels-Alder que após a sua oxidação originem 1*H*-indazóis. Como foi referido anteriormente, as reacções de Diels-Alder de pirazóis contendo na sua estrutura um sistema diénico com dienófilos é uma das diversas vias de síntese que podem ser usadas para a obtenção de 1*H*-indazóis.

1.4. Reacções de Diels-Alder de vinilpirazóis e estirilpirazóis

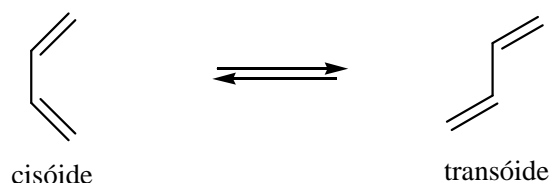
A reacção de cicloadição de Diels-Alder é a metodologia mais expedita e usada para a construção de anéis de 6 lados.⁵³ A reacção envolve a adição de um alceno (contendo um sistema de 2 electrões π), designado dienófilo, a um sistema 1,3-conjugado (contendo um sistema de 4 electrões π), designado dieno, dando origem a um derivado cíclico. Durante a reacção duas novas ligações σ formam-se à custa de duas ligações π . Por isso a reacção de Diels-Alder é muitas vezes designada por cicloadição $[4\pi + 2\pi]$. A reacção de Diels-Alder é regiosselectiva e estereosseletiva podendo a estereoquímica e a

regioquímica ser controladas através da escolha apropriada dos reagentes.⁵⁴ Na reacção de cicloadição forma-se preferencialmente o isómero *endo*, sobretudo quando a reacção é efectuada a baixa temperatura, mas em alguns casos pode formar-se também o isómero *exo* (Esquema 83).



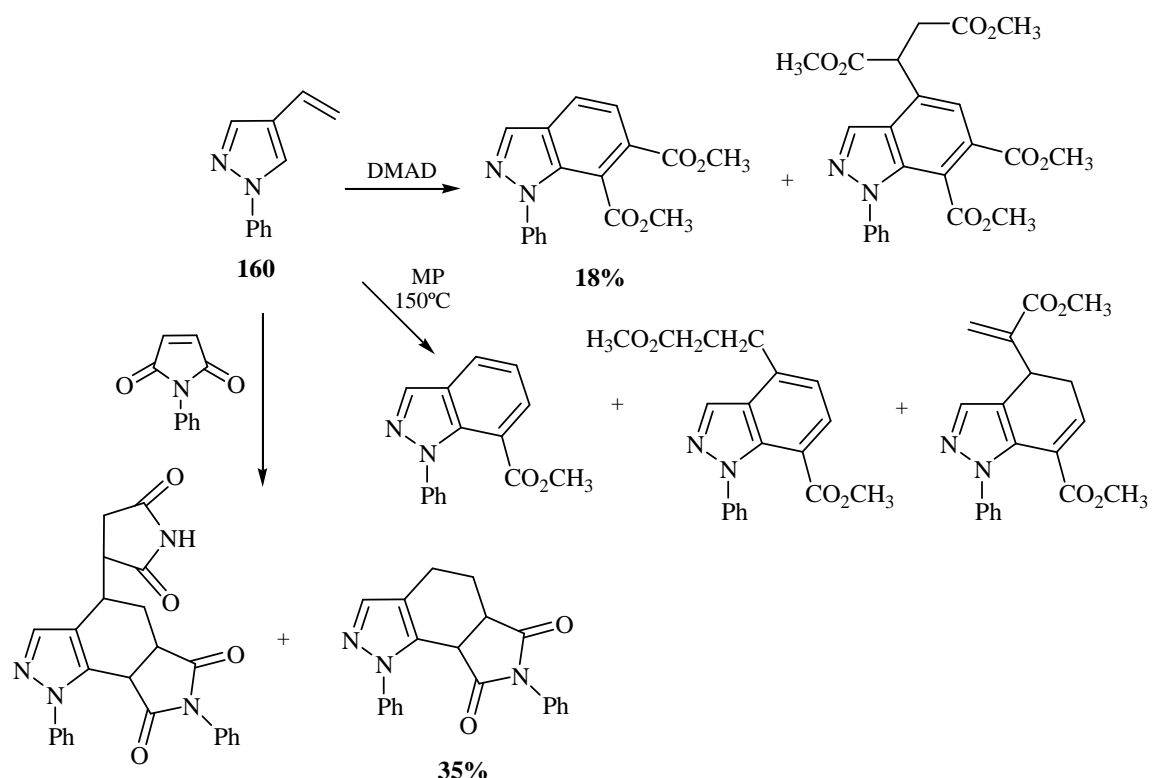
Esquema 83

Uma condição essencial para que ocorra a reacção de cicloadição é que o dieno esteja numa conformação cisóide ou seja capaz de adoptar essa conformação. Não ocorre reacção se o dieno apresentar uma conformação transóide.



Compostos heterocíclicos contendo anéis de 5 lados e um grupo vinilo como substituinte têm sido usados como dienófilos em reacções de Diels-Alder, para sintetizar compostos com interesse medicinal, incluindo os indazóis.^{54,55} Apesar de os vinilpirróis e os vinilindóis reagirem com vários dienófilos em condições reaccionais suaves, os vinilpirazóis não reagem em condições similares e quando se usam dienófilos muito reactivos como o azodicarboxilato de dietilo (DEAZD) e o 4-fenil-1,2,4-triazolina-3,5-diona (PTAD), ocorre uma reacção de cicloadição do tipo [2+2] com a ligação dupla exocíclica.⁵⁵ A experiência tida com 5-estiril-1H-pirazóis aponta também para que estes compostos dificilmente reajam como dienófilos em reacções de cicloadição de Diels-Alder.^{56,57} De facto os derivados de pirazóis são muito relutantes a participar como dienófilos em reacções de cicloadição de Diels-Alder que envolvam o anel pirazólico, devido à consequente perda da aromaticidade.^{3,38,54} As reacções de cicloadição de vinilpirazóis requerem o uso de dienófilos muito reactivos e condições muito fortes, como sejam

temperaturas e pressões muito elevadas (120-140°C e 8-10 atm.) e tempos de reacção prolongados (vários dias), e em muitos casos os rendimentos são fracos a moderados.^{36,38,58} Por exemplo, o acetilenodicarboxilato de dimetilo (DMAD) reage com o 4-vinil-1*H*-pirazol (**160**) num vaso fechado a alta temperatura e sob pressão dando origem ao aducto correspondente com um rendimento de apenas 18%. A reacção de (**160**) com o propiolato de metilo (MP) é efectuada a 150°C sob pressão e durante 5 dias. A purificação do produto final é complicada e o rendimento é muito baixo. A reacção com a *N*-fenilmaleimida também é efectuada sob pressão a 150°C e num vaso fechado, sendo o aducto correspondente obtido com um rendimento de 35%.³⁶ Por vezes, para além da formação do aducto ocorre a formação de um produto secundário resultante da adição de uma segunda molécula do dienófilo à ligação dupla do novo anel que se formou na reacção de cicloadição. Além disso, nestas reacções ocorre sempre uma extensa polimerização dos reagentes (**Esquema 84**).³⁶



Esquema 84

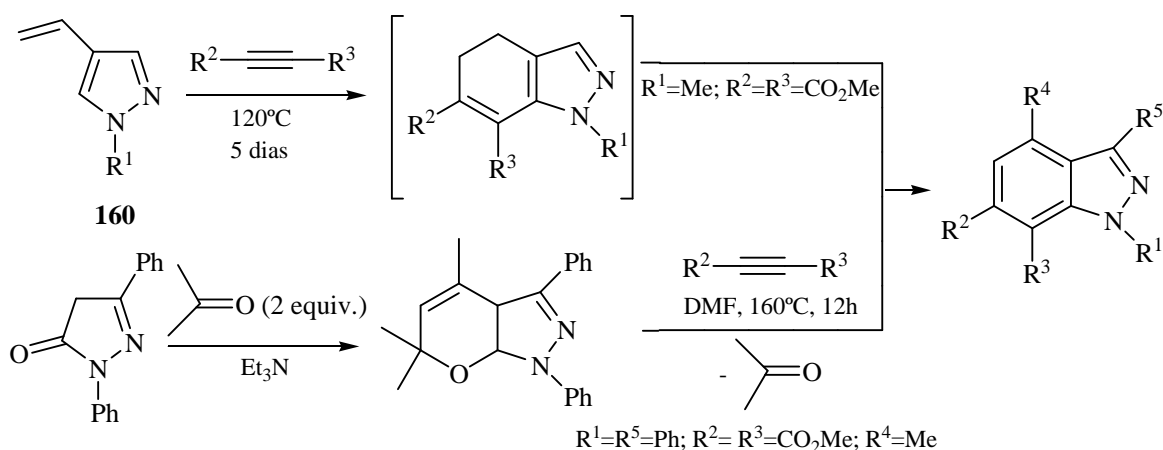
Em condições de aquecimento clássicas, as reacções de cicloadição de vinilpirazóis são geralmente demoradas, exigem temperaturas elevadas e ou a presença de um ácido de

Lewis que actue como catalisador da reacção, o que pode resultar na decomposição parcial ou até mesmo total de compostos mais sensíveis. Evidentemente estas condições não são compatíveis com compostos que sejam sensíveis ou instáveis. Além disso a aplicabilidade da reacção de cicloadição de Diels-Alder está limitada pela reversibilidade da reacção quando esta decorre durante um longo período.

Estes problemas podem ser convenientemente resolvidos ou minimizados pelo aquecimento rápido que nos proporciona a radiação microondas. Este tipo de radiação apresenta frequências na gama 0,3-300 GHz. Geralmente em síntese orgânica opera-se a 2,45 GHz, frequência que corresponde a um comprimento de onda de 12,2 cm. A literatura refere algumas reacções de cicloadição que foram efectuadas sob radiação microondas com grande sucesso.⁵⁹⁻⁶⁵ O tempo de reacção muito mais curto, associado à activação com a radiação microondas evita em muitos casos a decomposição dos reagentes e produtos e previne a polimerização do dieno e/ou do dienófilo. Os rendimentos são mais elevados e os processos de purificação tornam-se muito mais simples. Mesmo os sistemas que são mais relutantes a participar em reacções de cicloadição, como é o caso dos pirazóis, podem ser induzidos a reagir quando estão sujeitos aos efeitos da radiação microondas. Como referiu Lewis *“slower reacting systems tend to show greater effect under microwave irradiation than faster reacting systems”*.⁶⁶ A principal diferença do uso de radiação microondas em relação ao aquecimento convencional é que no primeiro caso a magnitude do aquecimento depende das propriedades dieléctricas das moléculas. Compostos com elevadas constantes dieléctricas tendem a absorver a radiação microondas enquanto que as substâncias menos polares e com uma estrutura cristalina altamente ordenada absorvem muito pouco esta radiação. O uso deste tipo de radiação deu origem a um novo conceito de química, porque a absorção e transmissão de energia é completamente diferente dos métodos clássicos. Sob radiação microondas a energia transferida não é produzida por condução ou convecção, mas sim por perda dieléctrica. A forma e o tamanho das moléculas são outros dois parâmetros que podem influenciar o resultado da reacção sob irradiação com microondas, porque influenciam a distribuição da temperatura.

A primeira aplicação com sucesso da radiação microondas às reacções químicas data de 1975.⁶⁷ Desde então inúmeras referências têm sido citadas em Química Analítica, Ambiental, Organometálica e evidentemente em Química Orgânica.⁵⁹⁻⁶⁵ A radiação microondas também foi aplicada com sucesso às reacções de cicloadição.^{65,66,68,69} É uma

metodologia eficiente nas reacções de cicloadição de compostos que são sensíveis (instáveis) e/ou que são pouco reactivos. Por exemplo os 4-vinil-1*H*-pirazóis (**160**) reagem com dienófilos tais como propiolato de metilo, acetilenodicarboxilato de metilo, *N*-fenilmaleimida ou tetracianoetileno, dando origem aos cicloaductos correspondentes (**Esquema 85**). Sob irradiação com microondas a reacção é rápida (6-30 minutos) e os rendimentos, embora baixos, são superiores aos rendimentos obtidos em condições de aquecimento clássicas.

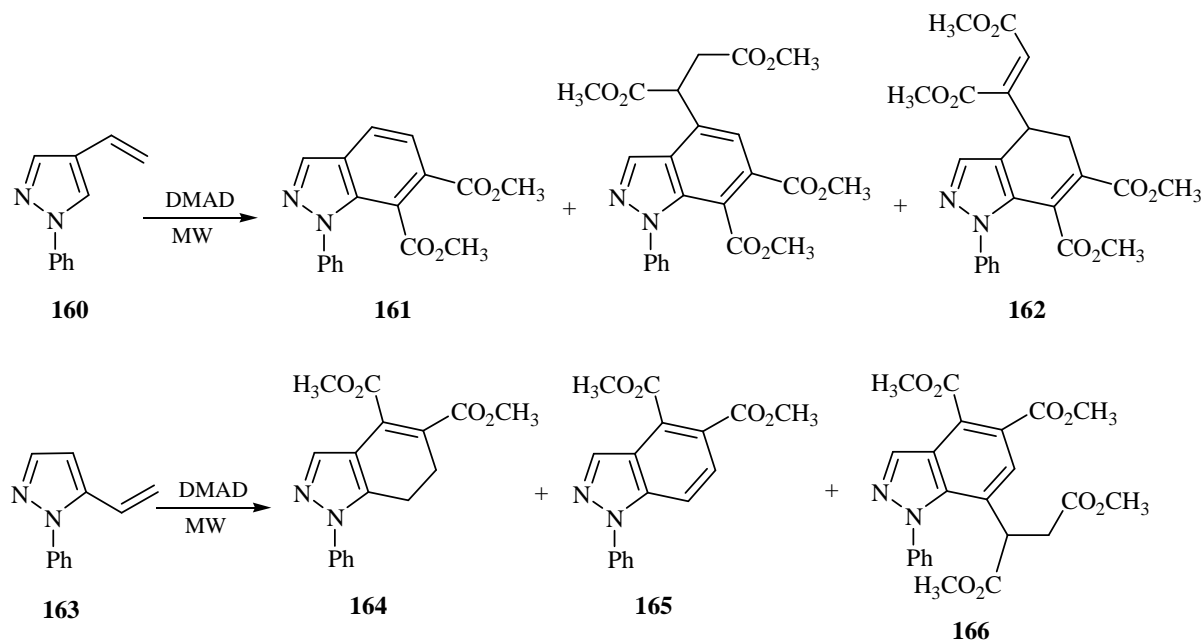


Esquema 85

O 1-fenil-4-vinil-1*H*-pirazol (**160**) reage com o acetilenodicarboxilato de dimetilo (DMAD) em 6 minutos sob irradiação com microondas, e origina o aducto (**161**) com um rendimento de 72%. O facto da reacção ser mais rápida minimiza o problema da polimerização dos reagentes e daí advém o aumento do rendimento da reacção. O produto (**162**) não é detectado quando a reacção é efectuada em condições de aquecimento clássicas. O 1-fenil-5-vinil-1*H*-pirazol (**163**) também reage com o DMAD dando origem ao cicloaducto correspondente (**164**) e a dois produtos secundários. O produto (**165**) resulta da oxidação do cicloaducto (**164**) e o produto (**166**) resulta da adição de uma segunda molécula do dienófilo à ligação dupla do novo anel que se formou na reacção de cicloadição (**Esquema 86**).

O 1-fenil-5-vinil-1*H*-pirazol (**163**) reage também com outros dienófilos tais como *N*-fenilmaleimida, tetracianoetileno (TCNE), 4-fenil-1,2,4-triazolina-3,5-diona (PTAD) e o azodicarboxilato de dietilo (DEAZD) dando origem ao cicloaducto resultante de uma reacção de Diels-Alder (**Esquema 87**). Na reacção de Diels-Alder do pirazol (**163**) com

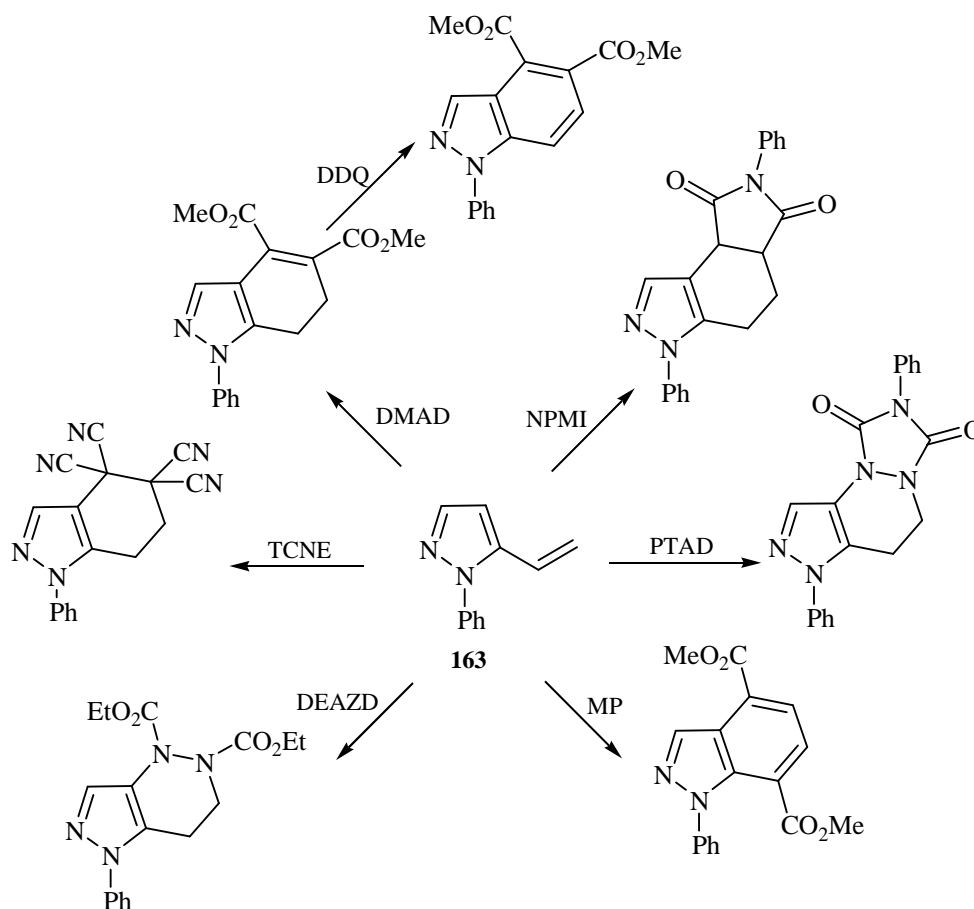
estes dienófilos, em condições de aquecimento clássicas, não se detectaram produtos resultantes da adição de uma segunda molécula de dienófilo ao cicloaducto. O cicloaducto obtido na reacção com o MP resulta de uma dupla reacção de Diels-Alder seguida da extrusão de etileno, tal como é frequente acontecer no caso da reacção de vinilpirróis e viniltiofenos, com este dienófilo.³⁸



Esquema 86

Um outro método para a síntese de indazóis sob irradiação com microondas, utiliza pirazóis como precursores, em particular o 1-fenil-5-vinil-1*H*-pirazol, 1-*aril*-3-fenil-1,6-dihidropirano[2,3-*c*]pirazóis e *orto*-quinodimetanos de pirazóis não substituídos. Os indazóis são obtidos através de reacções de cicloadição destes pirazóis com vários dienófilos. Nestas reacções formam-se intermediários hidrogenados que em alguns casos podem aromatizar espontaneamente sobretudo quando sujeitos à radiação microondas mas em muitos casos é necessário proceder à desidrogenação dos cicloaductos intermediários usando, por exemplo, a DDQ como oxidante.³⁶⁻⁴¹ É este tipo de reacções de síntese de indazóis que se apresenta neste trabalho.

A reacção de cicloadição sob irradiação com microondas ocorre também quando se usam dienófilos pobres como o fenilpropiolato de etilo, mas não ocorre em condições de aquecimento clássicas.⁶



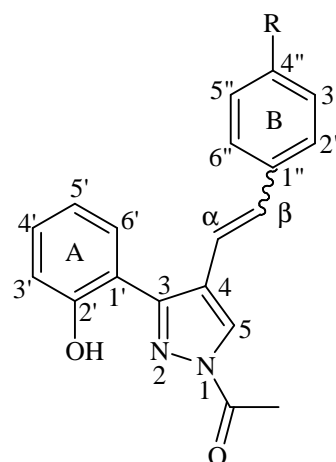
Esquema 87

2. Reacção de Diels-Alder de 4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis

2.1. Nomenclatura dos compostos sintetizados nesta parte do trabalho

2.1.1. 1-Acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis

Estes pirazóis são semelhantes aos pirazóis apresentados no capítulo 2, sendo a única diferença o facto de serem derivatizados no átomo de azoto. Nestes casos a numeração do anel do pirazol deve começar pelo átomo de azoto ao qual se liga o substituinte, sendo-lhe atribuído o número 1 e ao outro azoto atribui-se o número 2. Neste caso o substituinte é o grupo acetilo e por isso estes pirazóis são designados como 1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-



Isómeros (Z) e (E)

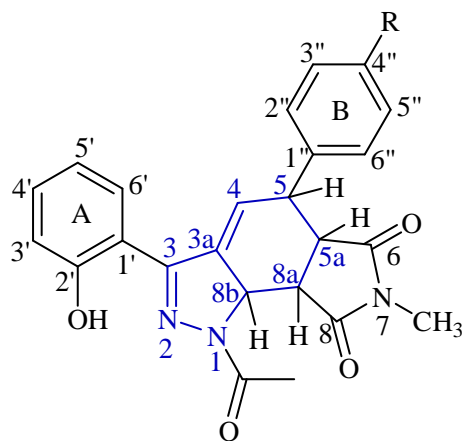
pirazóis.

2.1.2. Tetra-hidropirrolo[3,4-*g*]-1*H*-indazóis sintetizados neste trabalho

Segundo as regras da IUPAC⁷⁰ os nomes dos compostos constituídos pela associação de dois ou mais sistemas cíclicos (anéis simples ou policíclicos) são formados escolhendo um dos sistemas como componente base e considerando o outro sistema como substituinte. A escolha do componente base recai, por ordem de prioridade sobre:

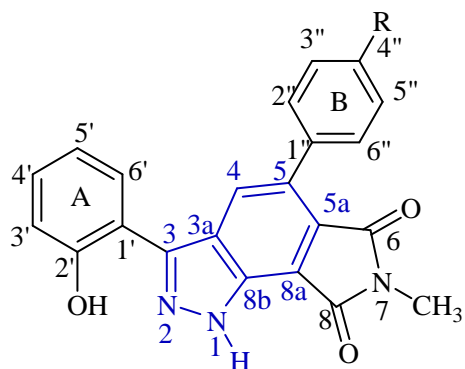
- o sistema que contenha maior número de anéis;
- o sistema que contenha o anel com maior número de átomos ou heteroátomos;
- o sistema menos hidrogenado.

Neste trabalho escolheu-se o núcleo de indazol, como componente base da estrutura aqui representada, porque satisfaz os requisitos anteriores. Como se trata de um derivado de indazol substituído num dos átomos de azoto, a numeração do anel do pirazol deve começar pelo átomo de azoto ao qual se liga o substituinte, sendo-lhe atribuído o número 1 e ao outro azoto atribui-se o número 2, tal como nos pirazóis. O sistema de numeração destes compostos é o que está representado na estrutura acima e os compostos foram denominados como derivados do tetra-hidroindazol, mais concretamente como 1-acetil-5-aryl-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrolo[3,4-*g*]-1*H*-indazóis.



2.1.3. 1*H*-Indazóis sintetizados neste trabalho

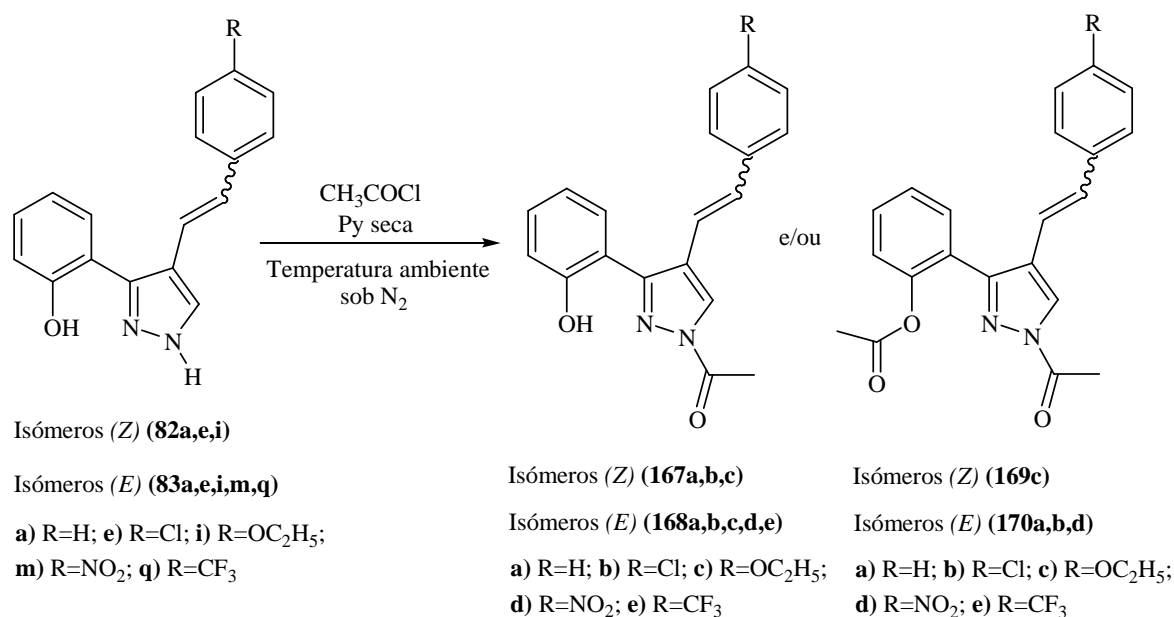
Os 1*H*-indazóis sintetizados neste trabalho foram obtidos a partir dos compostos tetra-hidroaromáticos, através de uma reacção de desidrogenação. Assim, a numeração da estrutura mantém-se a mesma que foi apresentada para os compostos seus precursores mas, uma vez oxidados passam a ser aromáticos e são designados



genericamente como 1H-indazóis. Então de acordo com a numeração apresentada na estrutura ao lado, estes compostos foram designados como 1-acetil-5-aryl-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxopirrol[3,4-g]-1H-indazóis.

2.2. N-Acetilação de 4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis

A literatura refere a necessidade de se efectuar a protecção do grupo NH do pirazol para evitar ou pelo menos minimizar as reacções de polimerização do pirazol nas condições da reacção de cicloadição, mas sobretudo para prevenir a adição de Michael do azoto (NH) do pirazol ao dienófilo.⁷¹ Deste modo, foi necessário proceder em primeiro lugar à protecção do grupo NH dos pirazóis (**82a,e,i**) e (**83a,e,i,m,q**), tendo-se obtido os correspondentes derivados (**167a-c**) e (**168a-e**) (**Esquema 88**). O grupo protector escolhido foi o acetilo por dois motivos: a) pela facilidade com que se pode efectuar a desprotecção na fase terminal da síntese dos aductos, pois este grupo pode ser facilmente clivado em meio ácido usando por exemplo uma mistura de HCl/CH₃COOH; b) a presença deste grupo permite fixar as duplas ligações do anel aromático, aumentar a densidade electrónica do sistema diénico e facilitar a reacção de Diels-Alder. A introdução de um grupo acilo num azoto do anel do pirazol ocorre geralmente na presença de uma base fraca como a piridina. Na reacção de N-acetilação do pirazol (**83a**) foi usado o cloreto de acetilo em piridina seca, à temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto (**Esquema 88**).



Esquema 88

Inicialmente adicionou-se apenas 1 equivalente molar de cloreto de acetilo porque se pretendia evitar a protecção do grupo hidroxilo. No entanto após 48 horas verificou-se que existia ainda muito reagente de partida e por isso adicionou-se mais 1 equivalente de cloreto de acetilo. A reacção prosseguiu durante mais algum tempo mas sem se registar uma evolução significativa. Neste ensaio não se conseguiu isolar o composto pretendido. O espectro de RMN de ^1H da fracção maioritária isolada em cromatografia de camada fina revelou a presença de um sinal a $\delta = 2,67$ ppm correspondente a três protões, que poderiam ser correspondentes ao metilo do grupo acetilo do pirazol acetilado. Por outro lado observaram-se no mesmo espectro sinais do pirazol precursor, nomeadamente os sinais correspondentes às ressonâncias dos protões de NH e de $2'\text{-OH}$ e uma duplicação dos sinais na zona alifática do espectro. Com base nesta análise concluiu-se que se obteve neste ensaio uma mistura do pirazol precursor com pirazol acetilado, que pode ter sido acetilado no átomo de azoto ou de oxigénio. Por isso, repetiu-se a reacção nas mesmas condições do primeiro ensaio mas desta vez adicionou-se à partida um grande excesso de agente alquilante (3 equivalentes molares). A mistura reaccional permaneceu à temperatura ambiente durante 3 dias e após este período verificou-se o desaparecimento praticamente completo do reagente de partida e a formação de um produto maioritário cujo espectro de RMN de ^1H revelou tratar-se do pirazol protegido no azoto N-1, o (*E*)-1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazol (**168a**). Concluiu-se que deve ser necessária a utilização de um grande excesso de cloreto de acetilo até porque uma percentagem do cloreto de acetilo poderá estar degradado e encontrar-se na forma de ácido carboxílico.

Tentou-se aplicar estas condições reaccionais à síntese dos outros derivados acetilados (**167a-c**) e (**168b-e**). Contudo, foi necessário, em alguns casos, diminuir o excesso de cloreto de acetilo usado na reacção de modo a evitar a formação do composto diacetilado (**Tabelas 22 e 23**). As tabelas 22 e 23 apresentam os rendimentos obtidos na síntese dos derivados monoacetilados de (*Z*)- e (*E*)-1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**167a-c**) e (**168a-e**), assim como a quantidade de cloreto de acetilo adicionada e o tempo de reacção. Em alguns casos verificou-se que a utilização de um grande excesso de cloreto de acetilo (3,2-3,5 equiv.), conduz à formação dos derivados diacetilados (**169c**) e (**170a,b,d**) no caso dos pirazóis *cis* e *trans*, respectivamente. O tempo ao fim do qual se obtém o derivado diacetilado é variável consoante o substituinte no anel do grupo estirilo (**Tabela 24**).

<i>Composto</i>	<i>Substituente</i>	<i>CH₃COCl (equiv.)</i>	<i>Tempo de reacção (h)</i>	<i>Rendimento (%)</i>
167a	H	1,5	24	59
167b	Cl	1,5	24	62
167c	OC ₂ H ₅	3,0; 2,4	72; 48	56*; 70

Tabela 22 – Rendimentos obtidos na síntese de (Z)-1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**167a-c**).

* Neste ensaio obteve-se também o derivado diacetilado (**169c**) com um rendimento de 28%.

<i>Composto</i>	<i>Substituente</i>	<i>CH₃COCl (equiv.)</i>	<i>Tempo de reacção (h)</i>	<i>Rendimento (%)</i>
168a	H	3	70	75
168b	Cl	1,1	5	77
168c	OC ₂ H ₅	3	70	72
168d	NO ₂	1,1	24	45
168e	CF ₃	1,1	24	60

Tabela 23 - Rendimentos obtidos na síntese de (E)-1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**168a-e**).

<i>Composto</i>	<i>Substituente</i>	<i>CH₃COCl (equiv.)</i>	<i>Tempo de reacção (h)</i>	<i>Rendimento (%)</i>
169c	OC ₂ H ₅	3,5	70	92
170a	H	3,5	24	79
170b	Cl	3,2	24	80
170d	NO ₂	3,2	66	92

Tabela 24 – Rendimentos obtidos na síntese de (Z)- e (E)-1-acetil-3-(2-acetiloxifenil)-4-estiril-1*H*-pirazóis (**169c**) e (**170a,b,d**).

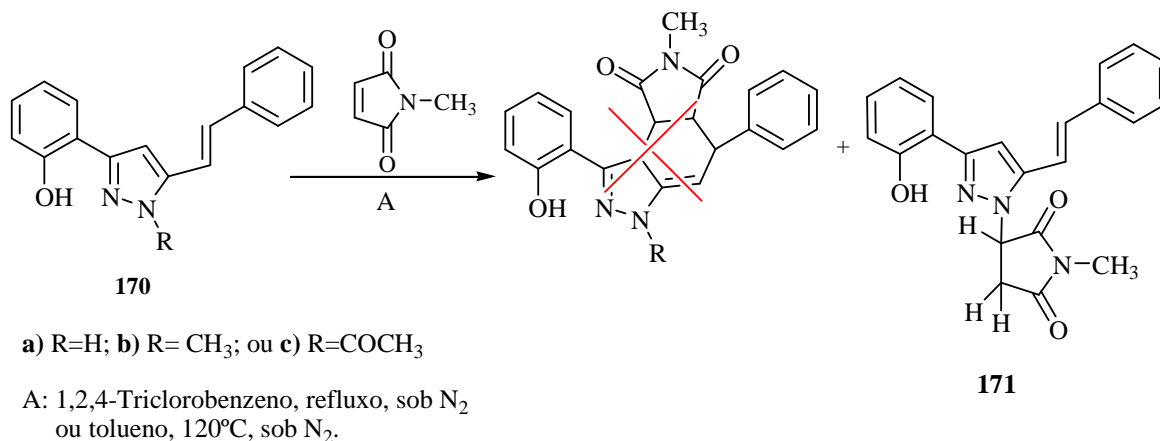
No caso do derivado (**168e**), que também possui um substituinte sacador de electrões, obteve-se apenas o produto monoacetilado mas nunca foi adicionado um excesso de cloreto de acetilo superior a 1,1 equivalentes molares. A análise das tabelas 22, 23 e 24 permitiu concluir que:

- na acetilação do derivado (**82i**), a diminuição da quantidade de cloreto de acetilo e do tempo de reacção traduz-se no aumento do rendimento do produto monoacetilado (**167c**), porque estas condições são menos favoráveis à formação do composto diacetilado;
- a presença de substituintes sacadores de electrões no anel do grupo estirilo dos 4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**83e,m**), poderá favorecer a reacção de *O*-acetilação destes pirazóis.

A literatura refere que na alquilação de pirazóis assimétricos, a presença de substituintes sacadores de electrões favorece a alquilação no átomo de azoto mais afastado do substituinte.⁷² Uma vez que nestes pirazóis este átomo de azoto estabelece uma ligação por ponte de hidrogénio com o grupo 2'-hidroxilo (2'-OH), então a monoacetilação ocorre no átomo de azoto N-1, o mais afastado do grupo 2'-hidroxilo e a diacetilação ocorre no grupo 2'-hidroxilo.

2.3. Reacção de Diels-Alder com a *N*-metilmaleimida

No início deste capítulo referiu-se que um dos objectivos desta tese era estudar a reactividade dos 4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis como dienos em reacções de Diels-Alder. Sabe-se de antemão que os 5-estiril-1*H*-pirazóis praticamente não reagem como dienos com a *N*-metilmaleimida, em condições de aquecimento clássicas. De facto, a reacção do (*E*)-5(3)-(2-hidroxifenil)-3(5)-estiril-1*H*-pirazol (**170**) com a *N*-metilmaleimida em 1,2,4-triclorobenzeno a refluxo não origina o cicloaducto pretendido, mas em vez disso origina o composto (**171**) resultante de uma adição conjugada do azoto N-1 do pirazol à *N*-metilmaleimida, ou seja nestas condições ocorre preferencialmente uma adição de Michael (**Esquema 89**).^{56,57} Estes estudos permitiram também concluir que a reacção de Diels-Alder do (*E*)-5(3)-(2-hidroxifenil)-3(5)-estiril-1*H*-pirazol (**170**) com dienófilos ricos em electrões (enaminas e o éter etil-vinílico) ou deficientes em electrões (acetilenodicarboxilato de dimetilo e *N*-fenilmaleimida) não ocorre facilmente em condições de aquecimento clássicas.^{56a,b}

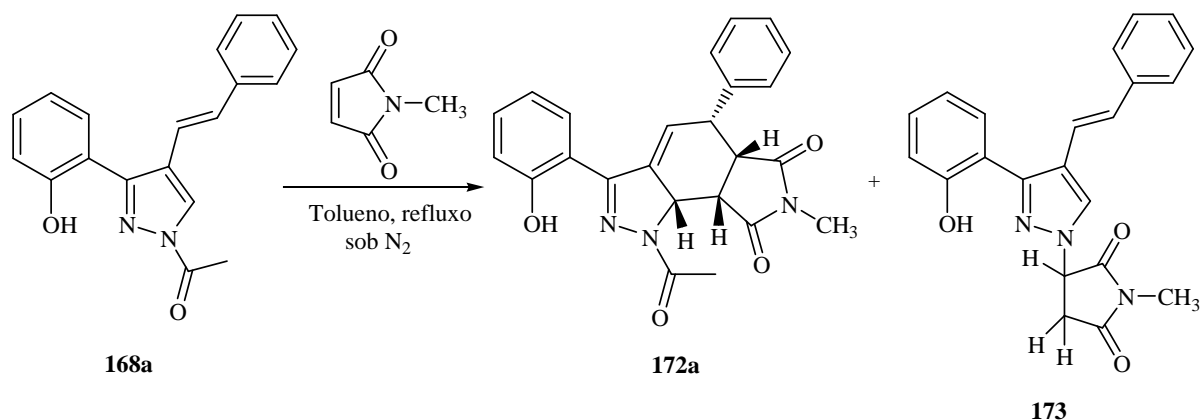


Esquema 89

Apesar dos resultados anteriores, começou-se por estudar a reactividade dos (*E*)-1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis como dienos em condições de aquecimento clássicas. Fez-se reagir o (*E*)-1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazol (**168a**) com 4 equivalentes molares de *N*-metilmaleimida, em tolueno a refluxo. Ao fim de 72 horas terminou-se a reacção e após a purificação da mistura reaccional, verificou-se que ocorreu a formação do cicloaducto de Diels-Alder (**172a**) mas em quantidade pouco significativa, ocorreu muita degradação e recuperou-se ainda algum reagente de partida. Alguns sinais do espectro de RMN de ¹H sugerem também a formação do aducto de Michael (**173**) em quantidade vestigial (**Esquema 90**). Considerou-se que a quantidade de *N*-metilmaleimida adicionada poderia não ser suficiente uma vez que à temperatura de refluxo do tolueno (110°C) e à pressão atmosférica a *N*-metilmaleimida sublima facilmente. Repetiu-se a reacção adicionando desta vez 6 equivalentes molares de *N*-metilmaleimida. Após 72 horas terminou-se a reacção e os resultados obtidos foram semelhantes aos anteriores. Desta vez a evolução da reacção foi sendo controlada por tlc, tendo-se verificado que houve sempre *N*-metilmaleimida no meio reaccional. Concluiu-se que a reacção não decorre devido à baixa reactividade do pirazol nestas condições reacionais e não devido à falta de *N*-metilmaleimida no meio reaccional.

Tentou-se forçar a reacção usando condições mais enérgicas. A uma solução do (*E*)-1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazol (**168a**) em 1,2,4-triclorobenzeno, adicionaram-se 6 equivalentes molares de *N*-metilmaleimida e refluxou-se esta mistura durante 48 horas, sob atmosfera de azoto. Nestas condições reacionais a mistura reaccional fica rapidamente muito escura. Ao terminar a reacção e após a purificação da

mistura constatou-se que ocorreu uma extensa degradação do reagente de partida e não se verificou a formação do cicloaducto pretendido, nem mesmo do aducto resultante da adição de Michael.



Esquema 90

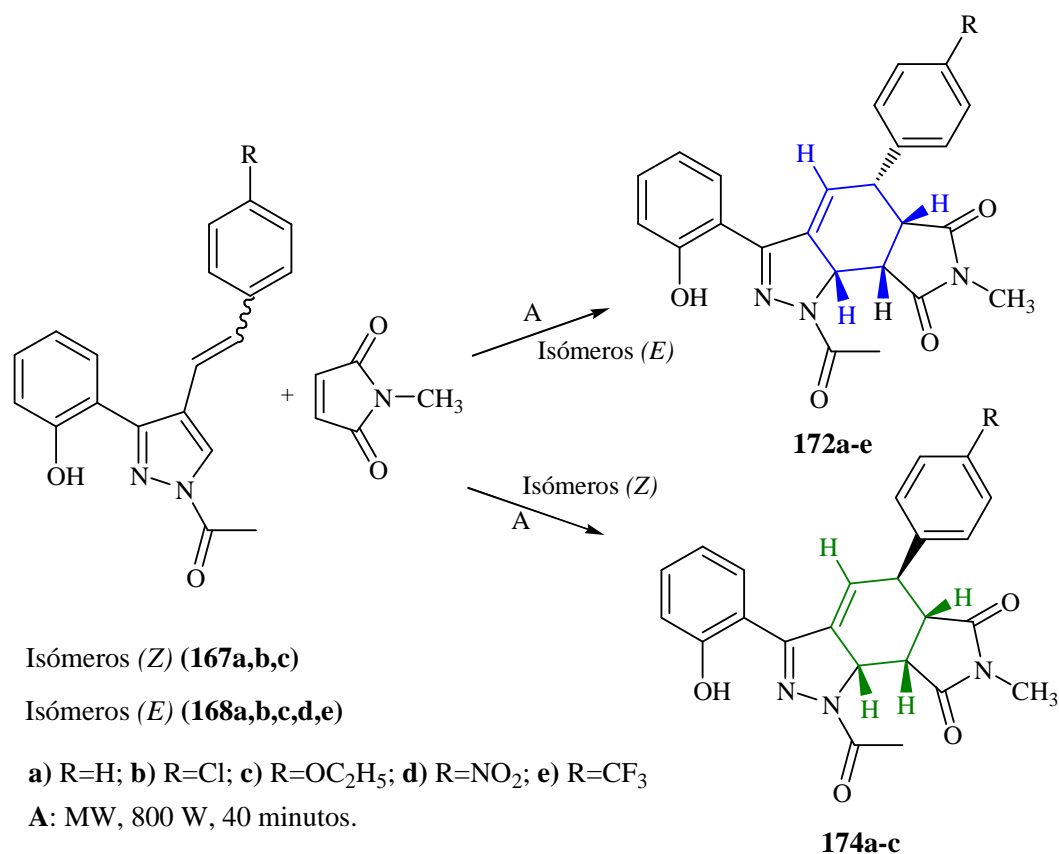
Perante estes resultados, pensou-se que a alternativa seria efectuar a reacção de Diels-Alder sob irradiação com microondas. Actualmente muitas reacções químicas, nomeadamente adições de Michael, reacções de Diels-Alder, condensações aldólicas, condensações de Claisen, condensações de Stobbe, e reacções de Thorpe têm vindo a ser efectuadas com sucesso sob irradiação com microondas e muitas delas na ausência de solvente.^{65,73} Comparadas com as reacções em solventes orgânicos, estas reacções são muitas vezes mais rápidas, regiosselectivas, ocorrem com bons rendimentos e sobretudo são vantajosas do ponto de vista económico e ambiental. As preocupações com o meio ambiente têm vindo a exigir que se reduzam as quantidades de poluentes, incluindo solventes orgânicos e por isso teremos que evoluir no sentido da procura de novas metodologias de síntese na ausência de solventes.

Associando as potencialidades da radiação microondas, a esta necessidade de Química não poluente e às vantagens das reacções na ausência de solventes orgânicos, decidiu-se efectuar as reacções de cicloadição de Diels-Alder de (*Z*)- e (*E*)-1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**167a-c**) e (**168a-e**) sob irradiação com microondas e sem solvente. Escolheu-se como dienófilo a *N*-metilmaleimida por ser um dienófilo representativo e muito reactivo.

Fez-se incidir a radiação microondas sobre uma mistura do (*E*)-1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazol (**168a**) com o dienófilo *N*-metilmaleimida (**Esquema 91**). Como a *N*-metilmaleimida sublima facilmente à temperatura que a reacção atinge, foi necessário usá-la em grande excesso (6 equivalentes molares) para garantir a sua existência no meio reaccional. As reacções foram efectuadas à pressão atmosférica num aparelho microondas Ethos Synth Microwave Labstation da Milestone (**Figura 31**), na ausência de solvente, controlando a temperatura e a potência. O reactor usado consiste num tubo de vidro ao qual foi adaptado um condensador tal como está representado na figura 31. Tentou-se otimizar as condições reaccionais de modo a esgotar completamente o pirazol de partida. Verificou-se que 30 minutos de irradiação com microondas não eram suficientes para que todo o reagente de partida fosse consumido. Por isso irradiou-se a mistura durante 40 minutos. Após este período todo o reagente de partida foi consumido. Além disso, a temperatura deve atingir valores acima de 126°C uma vez que ao fim de 20 minutos o pirazol (**168a**) e a *N*-metilmaleimida fundem facilitando a reacção [*p.f* (**168a**) = 124-126°C); *p.f* (*N*-metilmaleimida) = 94-96°C]. Nestas condições formou-se o cicloaducto pretendido, o 1-acetil-5-fenil-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrol[3,4-*g*]-1*H*-indazol (**172a**) com um rendimento de 88%. Estas mesmas condições reaccionais foram aplicadas na síntese dos cicloaductos (**172b-e**) e (**174a-c**), tal como está indicado no esquema 91 e nas tabelas 25 e 26. Tendo em conta o ponto de fusão do composto (**168d**) (178-180°C) e dado que nestas condições reaccionais este composto também funde após 20 minutos de reacção presume-se que a temperatura no interior do reactor, nesta altura, deva ser superior a 180°C.



Figura 31 – Reactor usado na reacção de Diels-Alder efectuada sem solvente.



Esquema 91

Composto	Substituinte	Microondas	Reagente de partida
		Rendimento (%)	% de recuperação
172a	R=H	88	—
172b	R=Cl	68*	—
172c	R=OC ₂ H ₅	95	4
172d	R=NO ₂	85*	—
172e	R=CF ₃	78	—

Tabela 25 – Rendimentos obtidos na síntese de 1-acetil-5-aryl-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrol[3,4-g]-1H-indazóis (**172a-e**).

* Na síntese do derivado (**172b**) foi isolado um composto secundário, o (**175b**) com um rendimento de 10% e na síntese do derivado (**172d**) foi isolado o composto secundário (**175d**) com um rendimento de 7%.

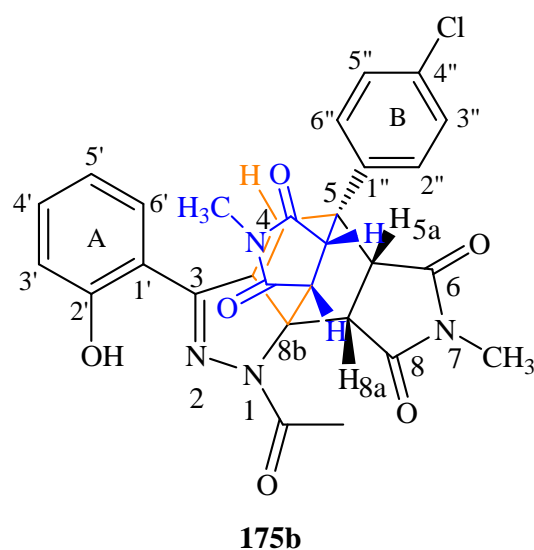
Composto	Substituinte	<i>Microondas</i>	<i>Reagente de partida</i>
		Rendimento (%)	% de recuperação
174a	R=H	60	30
174b	R=Cl	54	9
174c	R=OC ₂ H ₅	54	14

Tabela 26 – Rendimentos obtidos na síntese de 1-acetil-5-aryl-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrol[3,4-*g*]-1*H*-indazóis (**174a-c**).

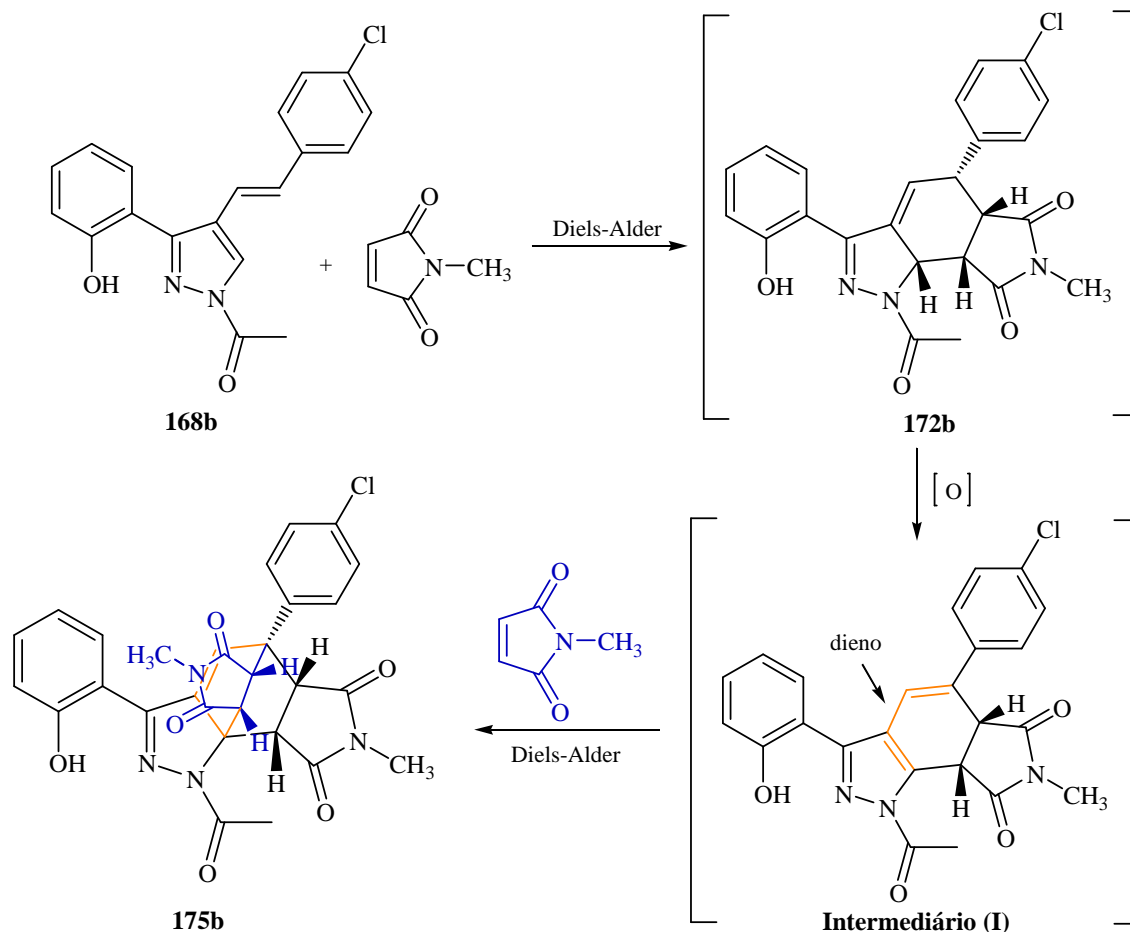
Na síntese do cicloaducto (**172b**) formou-se o composto secundário (**175b**), com um rendimento de 10%. A análise dos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C deste composto revelou sinais que permitiram estabelecer a estrutura do composto, nomeadamente:

- a presença de dois singletos na zona alifática. O singlete a $\delta = 2,64$ ppm correspondente a três protões é devido à ressonância dos protões do metilo do grupo acetilo. O singlete a $\delta = 2,71$ ppm correspondente a seis protões é devido à ressonância dos protões dos grupos metilo de duas unidades de *N*-metilmaleimida;
- a presença de dois dupletos a $\delta = 3,52$ e $4,34$ ppm. Cada um destes sinais corresponde à ressonância de dois protões de carbonos sp³ (-CH₂) da *N*-metilmaleimida;
- a presença de um singlete a $\delta = 7,21$ ppm correspondente à ressonância de H-4.

A formação deste produto secundário pode ser explicada a partir do cicloaducto (**172b**), resultante da reacção de cicloadição do pirazol (**168b**) com a *N*-metilmaleimida, o qual pode sofrer uma oxidação parcial no meio reaccional originando o composto (**I**) (**Esquema 92**). Este intermediário apresenta na sua estrutura um sistema diénico que pode reagir com outra molécula de *N*-metilmaleimida através de uma reacção de Diels-Alder



dando origem ao composto (**175b**). A literatura refere este tipo de reacção, por exemplo, na reacção de derivados vinílicos do [1]benzotieno[3,2-*b*]furano com o DMAD, na qual ocorre o rearranjo da ligação dupla exocíclica para formar um dieno e reacção de Diels-Alder com uma segunda molécula de DMAD.⁷⁴

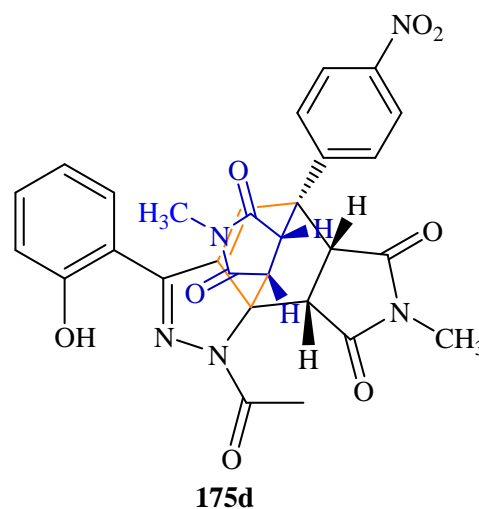


Esquema 92

Devido à complexidade estrutural e impedimento da estereoquímica existente no composto (**175b**), os prótons H-2'',6'' e H-3'',5'' deixam de ser quimicamente equivalentes. Assim no espectro de RMN de ¹H não se observa o padrão característico de um anel *p*-substituído que normalmente apresenta dois dupletos. Neste composto, a ressonância de cada um dos prótons H-2'', H-6'', H-3'' e H-5'', surge a desvios químicos diferentes e o sinal de cada um destes prótons surge como duplo duplete.

A formação do produto secundário (**175b**) explica o facto do rendimento da síntese do cicloaducto (**172b**) ser inferior aos rendimentos obtidos na síntese dos outros

cicloadductos da mesma série (**172a,c,d**). Na síntese dos cicloadductos (**172a,c,e**) e (**174a-c**) não foi isolado nenhum composto secundário análogo a (**175b**). Este tipo de produto secundário foi também obtido na reacção de cicloadição do pirazol (**172d**) com a *N*-metilmaleimida, tendo-se isolado o composto (**175d**) com 7% de rendimento. Estes resultados indicam que a formação deste produto secundário deve ser mais favorável quando existe um substituinte sacador de electrões no anel aromático da posição 5.



Pela análise das tabelas 25 e 26 concluí-se que os (*Z*)-1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**167a-c**) são menos reactivos do que os (*E*)-1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**168a-e**), provavelmente devido ao impedimento estérico causado pelo anel da posição β que dificulta a aproximação do dienófilo ao dieno. Tentou-se melhorar o rendimento da síntese do cicloadducto (**174a**). Num primeiro ensaio efectuou-se a reacção com a *N*-metilmaleimida nas mesmas condições, tendo-se reduzido o tempo da reacção para 20 minutos. Pensou-se que o facto de se ter recuperado 30% de reagente de partida, quando se efectuou a reacção durante 40 minutos, poderia ser devido a uma reacção de retro Diels-Alder. Contudo, verificou-se que efectuando a reacção durante apenas 20 minutos ocorre uma diminuição do rendimento da reacção que foi de apenas 12%. Num segundo ensaio prolongou-se o tempo de reacção para uma hora. Neste caso o cicloadducto foi obtido com um rendimento de 34% e recuperou-se 17% do reagente de partida. Foi isolada outra mancha mas a análise do espectro de RMN de ^1H não permitiu identificar a estrutura do composto.

A reacção de cicloadição de Diels-Alder dos (*Z*)- e (*E*)-1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**167a-c**) e (**168a-e**) é estereosselectiva e origina somente os cicloadductos *endo* (**Esquema 91**).

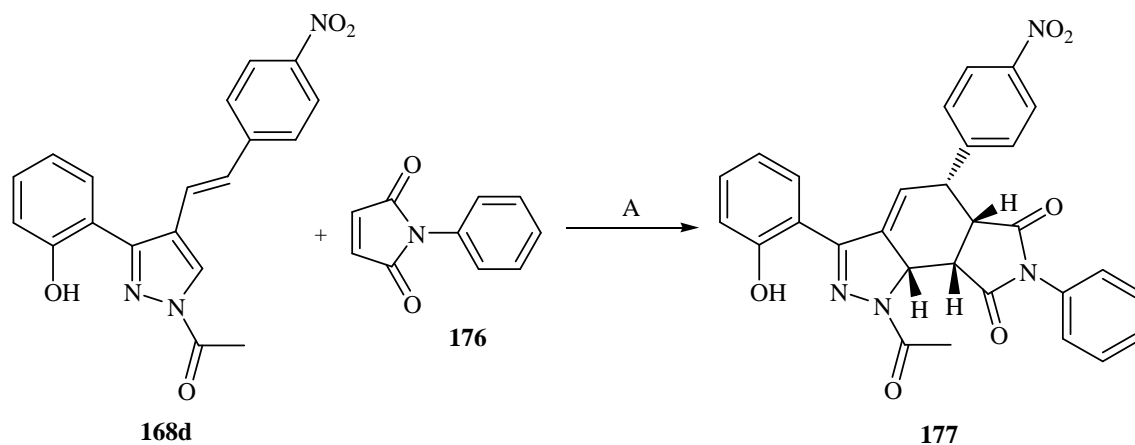
Com o sistema adoptado para a síntese destes cicloadductos (**Figura 31**) não foi possível medir a temperatura no interior do reactor. Sabe-se apenas que a reacção ocorre a uma potência constante de 800W. No entanto, atendendo a que os reagentes fundem é de

esperar que a temperatura no interior do reactor seja superior ao ponto de fusão do pirazol acetilado usado na reacção (**167a-c**) ou (**168a-e**).

Para se ter uma ideia da temperatura no meio reaccional, efectuou-se a síntese do cicloaducto (**174b**) num reactor de vidro análogo ao da figura 31, mas desta vez em vaso fechado com controlo interno de temperatura, usando para este efeito um sensor de fibra óptica e efectuou-se a reacção durante 20 minutos. Neste ensaio constatou-se que a fusão dos reagentes ocorre após 10 minutos de reacção, o que nos sugere um aquecimento mais rápido do que quando a reacção é efectuada em vaso aberto, ou seja à pressão atmosférica, pois neste caso a fusão só ocorre 20 minutos após o início da reacção. Em sistema fechado, observou-se a formação do cicloaducto *endo* do pirazol (*Z*) (**167b**), mas também do cicloaducto *endo* proveniente do pirazol (*E*) (**168b**), o que sugere que nestas condições reaccionais ocorre uma isomerização parcial (*Z*)→(*E*) do pirazol (**167b**).

2.4. Reacção de Diels-Alder com a *N*-fenilmaleimida

A *N*-fenilmaleimida (**176**) é um dienófilo deficiente em electrões e menos reactivo do que a *N*-metilmaleimida. Estudou-se a reactividade do pirazol (**168d**) perante este dienófilo. A reacção de cicloadição foi efectuada sob irradiação com microondas e sem solvente, tal como na reacção com a *N*-metilmaleimida. Adicionaram-se 3 equivalentes molares de *N*-fenilmaleimida ao (*E*)-1-acetil-3-(2-hidroxifenil)-4-(4-nitroestiril)-1*H*-pirazol (**168d**) e a mistura foi irradiada com radiação microondas durante 40 minutos, à pressão atmosférica (**Esquema 93**).

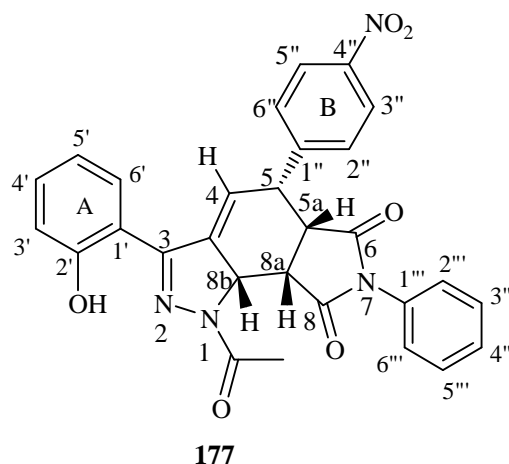


A: MW, 800 W, 40 minutos.

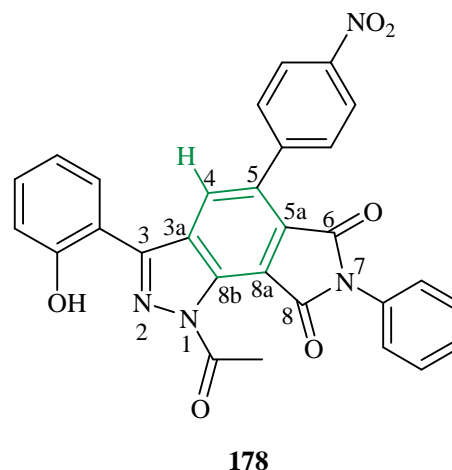
Esquema 93

Os compostos fundiram antes de se completarem 20 minutos de reacção. Após 40 minutos verificou-se por tlc o desaparecimento do reagente de partida (**168d**) e a formação de um novo composto. A mistura reaccional foi purificada através de cromatografia em camada fina, usando como eluente uma mistura de diclorometano/acetato de etilo (9:1). A análise do espectro de RMN de ^1H do composto maioritário isolado na purificação, revela os sinais característicos do cicloaducto (**177**) que foi obtido com um rendimento de 49%. Esses sinais são:

- os sinais na zona alifática do espectro, correspondentes à ressonância dos prótons do anel carbocíclico saturado que se forma na reacção de Diels-Alder e naturalmente, a ausência dos sinais característicos da ressonância dos prótons H-5, H- α e H- β do pirazol precursor (**168d**);
- o singuleto a $\delta = 6,54$ ppm devido à ressonância de H-4;
- o multiplete na zona aromática devido à ressonância dos prótons do fenilo da *N*-fenilmaleimida.



Na purificação da mistura reaccional foram isolados outros compostos e analisados por RMN de ^1H . A análise do espectro do composto de maior Rf não foi conclusiva, mas a ausência de sinais na zona alifática do espectro, característicos do cicloaducto (**177**), e a presença de um singuleto a $\delta = 8,56$ ppm atribuído à ressonância do próton H-4, indicam que pode ser o aducto oxidado (**178**). Este composto foi obtido com um rendimento de 5%. Por comparação



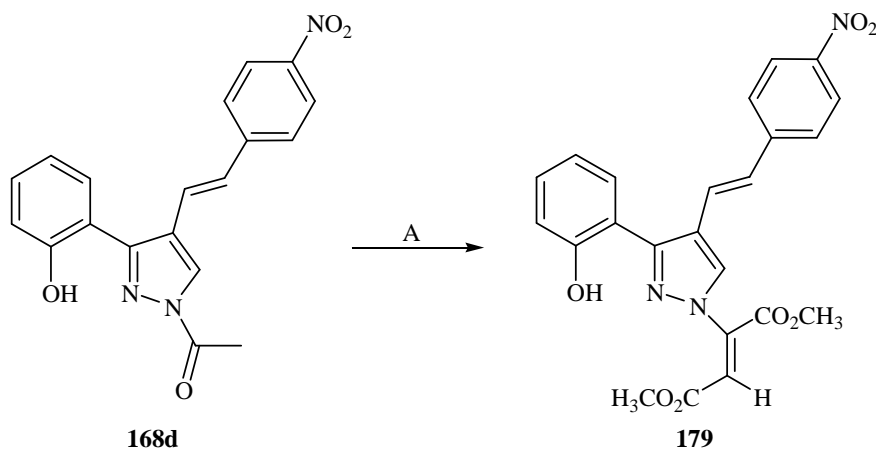
com o espectro de RMN de ^1H do composto (**177**) verifica-se que o próton H-4 se encontra mais desprotegido no aducto oxidado (**178**). A ressonância deste próton sofre um desvio de $\Delta\delta = +2,0$ ppm para frequências mais elevadas devido a efeitos de ressonância. Por outro lado, a presença de um singuleto na zona alifática do espectro correspondente à

ressonância dos prótons do metilo do grupo acetilo e a ausência do sinal devido à ressonância do próton de *NH* confirmam que não correu a desacetilação durante a oxidação.

A análise do espectro de RMN de ^1H do outro composto não permitiu identificar claramente a sua estrutura. Reduziu-se o tempo de reacção para 20 minutos, com o intuito de evitar a oxidação parcial ou total do cicloadducto e deste modo aumentar o rendimento da sua síntese. Contudo verificou-se que diminuindo o tempo da reacção para 20 minutos, o rendimento não melhora, pelo contrário, obteve-se uma mistura complexa de difícil purificação e a análise por RMN de ^1H dos compostos isolados na purificação por cromatografia em camada fina não permitiu esclarecer a estrutura desses compostos nem confirmar a formação do cicloadducto.

2.5. Reacção de Diels-Alder com o acetilenodicarboxilato de dimetilo

Estudou-se a reactividade do pirazol (**168d**) perante o acetilenodicarboxilato de dimetilo (DMAD) que é também um dienófilo deficiente em electrões. A reacção de cicloadição foi efectuada sob irradiação com radiação microondas e sem solvente durante 40 minutos, à pressão atmosférica (**Esquema 94**).

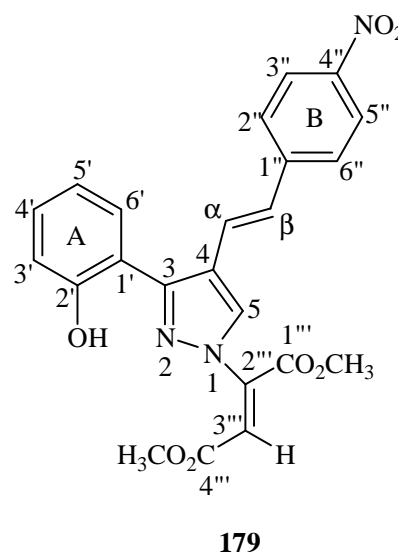


A: $\text{CH}_3\text{O}_2\text{CC}\equiv\text{CCO}_2\text{CH}_3$, (3 equiv.), MW, 800W, 40 minutos.

Esquema 94

Foi isolado um composto cujo espectro de RMN de ^1H apresenta sinais que indicam que poderá ser o aducto (**179**) resultante da clivagem do grupo acetilo e da adição conjugada do azoto N-1 do pirazol ao DMAD. Esses sinais são:

- a presença de dois singletos correspondentes à ressonância dos grupos metoxilo do dienófilo a $\delta = 3,85$ ppm e $\delta = 4,10$ ppm;
- a ausência do singuleto característico do grupo acetilo e a presença de um singuleto a $\delta = 6,48$ ppm correspondente à ressonância do protão H-3''';
- a presença dos dupletos característicos dos protões H- α e H- β , o que significa que não ocorreu reacção envolvendo esta dupla ligação;
- a presença do sinal devido à ressonância de H-5 a $\delta = 7,96$ ppm.



Em RMN de ^{13}C também se observam sinais que confirmam a estrutura deste composto, designadamente:

- os sinais devidos à ressonância dos carbonos dos metoxilos do DMAD a $\delta = 52,4$ ppm (1'''-CO₂CH₃) e $\delta = 53,9$ (4'''-CO₂CH₃);
- os sinais devidos à ressonância dos carbonos vinílicos a $\delta = 105,9$ ppm (C-3''') e a $\delta = 141,8$ ppm (C-2''');
- os sinais devidos à ressonâncias dos carbonos dos grupos carbonilo provenientes do DMAD a $\delta = 162,7$ ppm (1'''-C=O) e a $\delta = 165,0$ ppm (4'''-C=O).

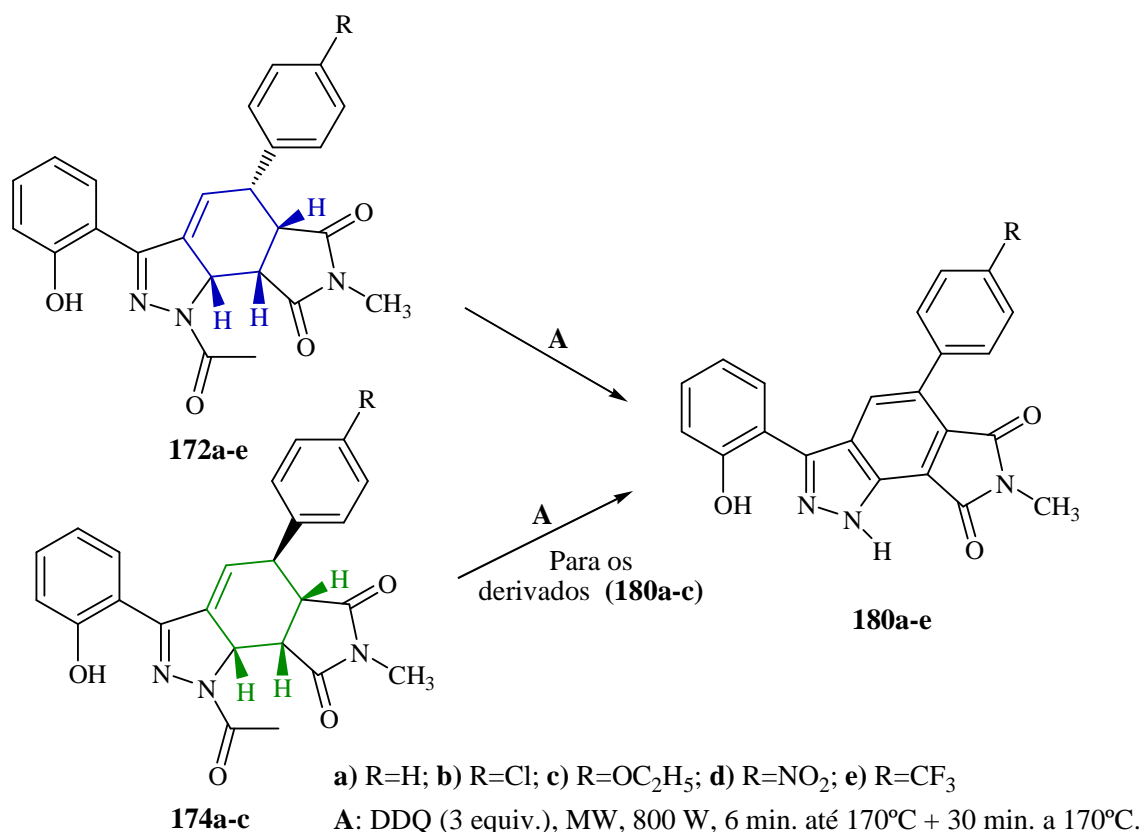
Contudo o composto (**179**) foi obtido em quantidade vestigial, uma vez que na reacção ocorre muita degradação. Note-se que o acetilenodicarboxilato de dimetilo polimeriza facilmente. Além disso o facto de não se ter recuperado reagente de partida sugere que este também poderá degradar-se nestas condições. A análise de outras fracções isoladas na purificação da mistura reaccional não foi conclusiva tendo sido impossível concluir com certeza se ocorreu ou não a reacção de Diels-Alder e a formação do correspondente cicloadducto. Serão necessários mais estudos para encontrar melhores condições reacionais para a reacção de cicloadição de (**168d**) com o acetilenodicarboxilato de dimetilo.

2.6. Oxidação de 1-acetil-5-aril-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrol[3,4-g]-1H-indazóis

Com o objectivo de avaliar a viabilidade das reacções de cicloadição de (*E*)- e (*Z*)-1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis com a *N*-metilmaleimida como método de síntese de novos derivados de 1H-indazóis, procedeu-se à oxidação dos cicloaductos 1-acetil-5-aril-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrol[3,4-g]-1H-indazóis (**172a-e**) e (**174a-c**). Em geral, a desidrogenação é tanto mais fácil quanto maior for o número de ligações duplas já existentes. Por isso, partiu-se do pressuposto de que não seria fácil aromatizar os cicloaductos (**172a-e**) e (**174a-c**) uma vez que este processo implica a desidrogenação de um anel tetra-hidroaromático. Foi também com base neste pressuposto que escolhemos a DDQ como agente oxidante, por ser um oxidante forte.⁷⁵ A aromatização é uma etapa importante na síntese de 1H-indazóis a partir de compostos que possuem um anel carbocíclico saturado como os tetra-hidropirrol[3,4-g]-1H-indazóis (**172a-e**) e (**174a-c**). A DDQ é usada sobretudo quando o anel tetra-hidroaromático possui substituintes mais sensíveis.⁴⁹

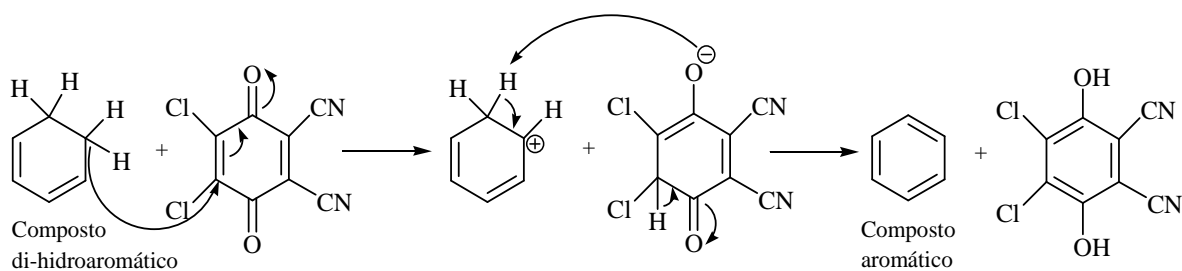
Para proceder à aromatização dos cicloaductos (**172a-e**) e (**174a-c**) usou-se uma metodologia desenvolvida pelo nosso grupo de investigação e que foi recentemente publicada.⁷⁶ Esta metodologia consiste no uso da DDQ como agente oxidante e na aplicação da radiação microondas em vez das condições de aquecimento clássicas (**Esquema 95**).

A uma solução do 1-acetil-5-fenil-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrol[3,4-g]-1H-indazol (**172a**) em 1,2,4-triclorobenzeno, adicionaram-se três equivalentes molares de DDQ. A mistura reaccional foi aquecida sob irradiação com radiação microondas a 170°C durante 30 minutos, a uma potência variável mas nunca superior a 800 W (**Esquema 95**). Após este período, terminou-se a reacção e procedeu-se à purificação da mistura reaccional. A análise do espectro de RMN de ¹H do composto maioritário isolado na purificação revela a ausência de sinais característicos do cicloaducto de partida na zona alifática do espectro, o que significa que ocorreu a oxidação. Verificou-se ainda a ausência do singuleto devido à ressonância dos prótons do grupo acetilo. Este dado indica que durante a oxidação do cicloaducto também ocorre a *N*-desacetilação. Provavelmente a clivagem deste grupo induz a aromatização do produto final.⁷⁷



Esquema 95

Do ponto de vista sintético, a clivagem do grupo acetilo é vantajosa porque permite num só passo proceder à aromatização do cicloaducto e à desprotecção do átomo de azoto, obtendo-se directamente o composto pretendido. Deste modo obteve-se o 5-fenil-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxopirrólo[3,4-*g*]-1*H*-indazol (**180a**) com um rendimento de 85%. A acção desidrogenante da DDQ é uma consequência da sua capacidade de se combinar facilmente com o hidrogénio transformando-se na correspondente hidroquinona, de acordo com o mecanismo apresentado no esquema 96.⁷⁸

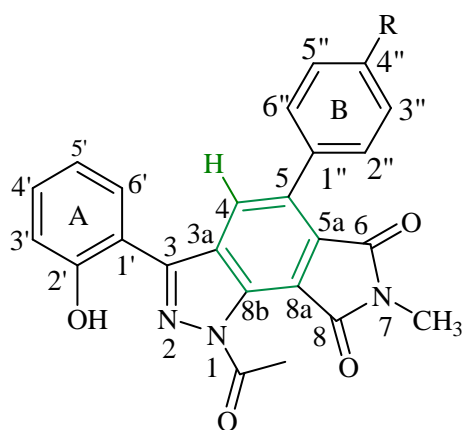


Esquema 96

Os cicloaductos (**172b-e**) e (**174a-c**) foram oxidados nas mesmas condições reacionais que o aducto (**172a**) (**Esquema 95**).

Os rendimentos obtidos na desidrogenação dos cicloaductos (**172b-e**) e (**174a-c**) foram mais baixos (**Tabelas 27 e 28**). Isto advém do facto de ainda se recuperar em alguns casos cicloaducto de partida, da formação do composto parcialmente oxidado (**182**), isolado principalmente na oxidação dos derivados (**172b-e**), mas sobretudo deve-se a uma extensa degradação da mistura reaccional.

Na oxidação do derivado (**172a**) obteve-se também 13% do aducto oxidado e acetilado (**181a**), para além do 1*H*-indazol desacetilado (**180a**). Também se observou a formação deste tipo de composto o (**181c**) na oxidação do derivado (**174c**) mas não foi possível quantificá-lo, uma vez que durante a purificação deve ter ocorrido a perda do grupo acetilo. No espectro de RMN de ^1H do composto depois de purificado, não se observa o sinal devido à ressonância dos protões do grupo metilo do acetilo e o espectro obtido corresponde à estrutura do composto (**180c**).



181 a) R=H; **c)** R=OC₂H₅

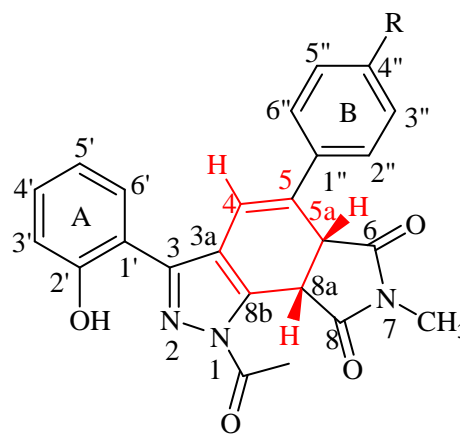
Os principais sinais observados nos espectros de RMN de ^1H dos compostos (**181a,c**) que justificam a estrutura proposta são:

- o singuleto a $\delta = 2,10$ ppm (**181a**) e $\delta = 2,93$ ppm (**181c**) correspondente à ressonância dos protões do grupo metilo da *N*-metilmaleimida;
- o singuleto a $\delta = 3,19$ ppm (**181a**) e $\delta = 3,20$ ppm (**181c**), correspondente à ressonância dos protões do grupo metilo do acetilo;
- a presença de um singuleto observado a $\delta = 8,07$ ppm no caso do derivado (**181a**) correspondente à ressonância de H-4;
- o singuleto $\delta = 9,87$ ppm observado no espectro do composto (**181c**).

Outra característica importante nos espectros dos derivados (**181a,c**) é a ausência dos sinais típicos do anel tetra-hidrogenado do cicloaducto precursor, que surgem na zona alifática do espectro de RMN de ^1H . Este dado confirma que estes compostos (**181a,c**) são derivados oxidados. É de realçar também a ausência do sinal característico da ressonância

do próton do *NH* do pirazol. Este dado indica que esta posição se encontra substituída confirmando a presença do grupo acetilo nesta posição e cujo sinal se observa no espectro de RMN de ^1H .

Na oxidação dos cicloaductos tetra-hidroaromáticos principalmente dos derivados (**172b-e**), isolou-se também o composto parcialmente oxidado e acetilado ao qual corresponde a estrutura (**182**). Esta estrutura foi proposta com base no espectro de RMN de ^1H no qual se identificam na zona alifática os seguintes sinais:



182a-e

a) R=H; b) R=Cl;
c) R=OC₂H₅; d) R=NO₂; e) R=CF₃

- o singuleto a $\delta = 2,83\text{-}2,85$ ppm, correspondente à ressonância dos prótons do grupo metilo do acetilo, o que indica que não ocorreu a *N*-desacetilação;
- o singuleto a $\delta = 2,98\text{-}3,00$ ppm correspondente à ressonância dos prótons do grupo metilo da *N*-metilmaleimida;
- um duplete a $\delta = 5,49\text{-}5,58$ ppm correspondente à ressonância do próton H-8a ;
- um duplo duplete a $\delta = 4,66\text{-}4,74$ ppm, correspondente à ressonância do próton H-5a, que resulta do acoplamento vicinal com H-8a e do acoplamento alílico com H-4, sendo a constante de acoplamento vicinal de $J_{\text{H}5\text{a}-\text{H}8\text{a}} = 11,3\text{-}11,4$ Hz e a constante de acoplamento alílico de $^4J_{\text{H}5\text{a}-\text{H}8\text{a}} = 2,0\text{-}2,3$ Hz;
- um duplete a $\delta = 6,84\text{-}7,04$ ppm, correspondente à ressonância do próton H-4;

A formação deste composto foi observada na oxidação dos cicloaductos (**172b-e**) e (**174a**) em quantidades muito reduzidas, o que não permitiu efectuar uma caracterização estrutural exhaustiva destes derivados. As tabelas 27 e 28 apresentam os rendimentos dos compostos obtidos nas reacções de oxidação dos derivados (**172a-e**) e (**174a-c**).

Na tentativa de melhorar os rendimentos destas reacções, repetiu-se a oxidação do derivado (**172b**) durante uma hora, mas não se conseguiu isolar o composto oxidado. A análise dos espectros de RMN de ^1H das fracções isoladas sugere que a degradação da mistura reaccional, nestas condições, é ainda mais extensa e não foi possível identificar inequivocamente o composto oxidado.

<i>Microondas</i>					
Composto	Substituinte	Rendimento (%)	Reagente de partida recuperado (%)	Composto 181 (%)	Composto 182 (%)
172a	R=H	85	—	13	—
172b	R=Cl	32	—	—	13
172c	R=OC ₂ H ₅	36	—	—	4
172d	R=NO ₂	34	—	—	20
172e	R=CF ₃	11	7	—	6

Tabela 27 – Rendimentos obtidos na oxidação de 1-acetil-5-aril-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirroló[3,4-*g*]-1*H*-indazóis (**172a-e**).

<i>Microondas</i>					
Composto	Substituinte	Rendimento (%)	Reagente de partida recuperado (%)	Composto 181 (%)	Composto 182 (%)
174a	R=H	22	25	—	25
174b	R=Cl	6	18	—	—
174c	R=OC ₂ H ₅	31	—	não quantificado	—

Tabela 28 – Rendimentos obtidos na oxidação de 1-acetil-5-aril-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirroló[3,4-*g*]-1*H*-indazóis (**174a-c**).

Note-se que a oxidação dos tetra-hidropirroló[3,4-*g*]-1*H*-indazóis isômeros (**172a-e**) e (**174a-c**) origina o mesmo 1*H*-indazol. Assim os 1*H*-indazóis (**180a-c**) podem ser obtidos por oxidação de (**172a-c**) ou de (**174a-c**), enquanto que os derivados (**180d,e**) obviamente só podem ser obtidos a partir dos isômeros (**172d,e**). A análise das tabelas 27 e 28 sugere que a oxidação dos cicloaductos *endo* (**172a-c**), obtidos a partir dos (*E*)-1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**168a-c**), ocorre mais facilmente do que a oxidação dos cicloaductos *endo* (**174a-c**) obtidos a partir dos (*Z*)-1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**167a-c**). Neste caso os rendimentos obtidos na síntese dos 1*H*-indazóis

correspondentes (**180a-c**) são mais baixos do que quando estes são obtidos a partir dos cicloaductos (**172a-c**) e recupera-se uma maior percentagem de cicloaducto tetra-hidroaromático que não foi oxidado. Isto poderá ser explicado com base no mecanismo da oxidação, o qual envolve uma transferência de hidreto, e nas diferenças estruturais dos cicloaductos (**172a-e**) e (**174a-c**). A proposta mecanística para a oxidação de anéis tetra-hidroaromáticos na presença de DDQ envolve uma aproximação paralela da quinona (DDQ) ao anel tetra-hidroaromático para originar uma eliminação *cis* 1,4.⁷⁹ Este tipo de eliminação é mais favorável nos cicloaductos (**172a-e**) uma vez que os protões H-5 e H-8b estão em posição *cis*. Nos isómeros (**174a-c**) além de existir um maior impedimento estéreo os protões H-5 e H-8b estão para lados opostos, isto é em configuração *trans*.

A reacção de oxidação poderá ser iniciada por uma transferência de hidreto de H-8b para a DDQ seguida da eliminação do protão H-5 para a hidroquinona, num processo bimolecular. Pode-se considerar outra possibilidade mecanística que ocorre num só passo e envolve uma transferência 1,4 do hidreto para a quinona e simultânea protonação. Em qualquer um destes casos a presença de um substituinte sacador no anel aromático da posição 5, deve facilitar a saída do protão H-5 porque o torna mais ácido.

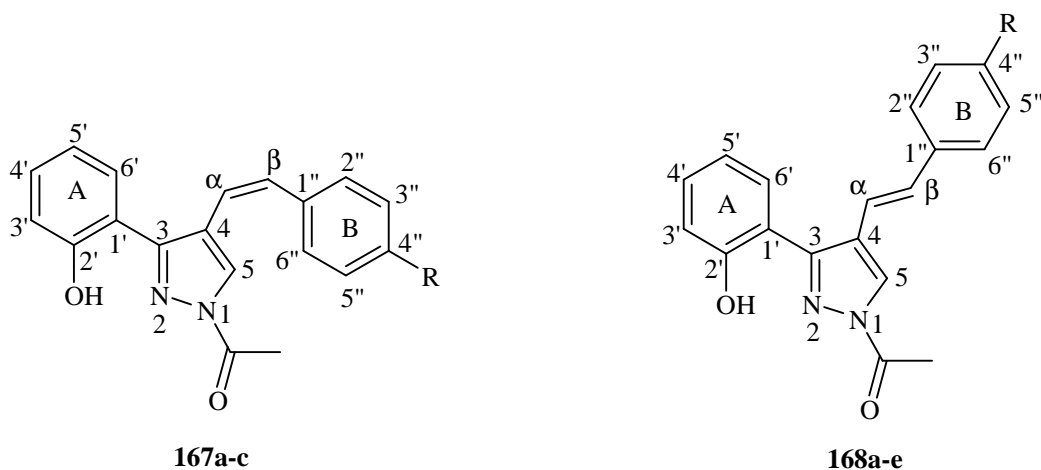
Por outro lado, a obtenção do composto di-hidrogenado (**182**) na oxidação dos derivados (**172b-e**) sugere que talvez seja necessário prolongar o tempo de reacção de modo a promover a oxidação total. A formação deste derivado di-hidrogenado (**182**) e o facto de se ter conseguido isolar esse composto sugere que a oxidação destes cicloaductos não é um processo que ocorre espontaneamente, ou facilmente como se poderia pensar tendo em conta que a estrutura do composto oxidado (**180**) é uma estrutura aromática, totalmente conjugada e como tal muito estável.

A análise da tabela 27 sugere ainda que a oxidação dos derivados di-hidrogenados que possuem grupos sacadores de electrões na posição *para* do grupo fenilo (**172b,d**) deve ser mais difícil e consequentemente mais demorada uma vez que nestes casos é maior a percentagem de aducto di-hidrogenado obtido. A oxidação do derivado (**172e**) é uma excepção uma vez que o grupo trifluorometilo, apesar de ser sacador, é um grupo mais sensível. Nas condições usadas na reacção de oxidação este derivado degrada-se mais facilmente do que os derivados (**172b,d**).

3. Caracterização estrutural dos compostos sintetizados

3.1. Caracterização por RMN

3.1.1. Caracterização de (Z)- e (E)-1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis



a) R=H; b) R=Cl; c) R=OC₂H₅; d) R=NO₂; e) R=CF₃.

A caracterização destes pirazóis é muito semelhante ao que foi anteriormente descrito no capítulo 2, para os 4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis (**82a,e,i**) e (**83a,e,i,m,q**), por isso iremos sucintamente, apresentar os aspectos mais importantes dos seus espectros de RMN.

Os espectros de RMN de ¹H dos pirazóis (**82a,e,i**) e (**83a,e,i,m,q**), (**167a-c**) e (**168a-e**) são muito semelhantes entre si, no entanto os segundos (**167a-c**) e (**168a-e**) apresentam dois sinais característicos, em forma de singuleto, (**Figuras 32 e 33**) que os distinguem dos pirazóis anteriores:

- o singuleto a $\delta = 2,71\text{--}2,78$ ppm correspondente à ressonância dos prótons do metilo do grupo acetilo (1-COCH₃);
- o singuleto a $\delta = 9,66\text{--}10,32$ ppm correspondente à ressonância do próton 2'-OH.

Enquanto o primeiro sinal não se encontra nos espectros dos pirazóis (**82a,e,i**) e (**83a,e,i,m,q**), o último surge em ambos os espectros, mas nos compostos (**167a-c**) e (**168a-e**) surge como um singuleto muito intenso e bem aguçado, o que indica uma forte ligação por ponte de hidrogénio. Outra característica a salientar nos espectros dos compostos (**167a-c**) e (**168a-e**) é naturalmente, a ausência do singuleto largo devido à ressonância do próton de NH.

Os espectros de RMN de ^1H dos pirazóis (**167a-c**) e (**168a-e**) apresentam outros sinais que são semelhantes aos que se observam nos espectros dos pirazóis (**82a,e,i**) e (**83a,e,i,m,q**) mas igualmente característicos, como sejam:

- o singuleto a $\delta = 8,00\text{-}8,55$ ppm correspondente à ressonância do próton H-5. Quando existe acoplamento com H- α , o sinal de H-5 surge como duplete;
- os sinais característicos da ressonância dos prótons H- α (duplete ou duplo duplete) e H- β (duplete). A constante de acoplamento entre estes dois prótons é o principal critério de distinção entre os pirazóis (**167a-c**) e (**168a-e**). Assim os pirazóis cujo sistema vinílico possui uma configuração *cis* apresentam uma constante ($J_{\text{H-}\alpha,\beta} = 11\text{-}12$ Hz) e os pirazóis com uma configuração *trans* apresentam uma constante ($J_{\text{H-}\alpha,\beta} = 16\text{-}18$ Hz).

As figuras 32 e 33 apresentam, como exemplos, os espectros dos derivados (**167b**) e (**168b**), para que se possa estabelecer a comparação entre estes isómeros.

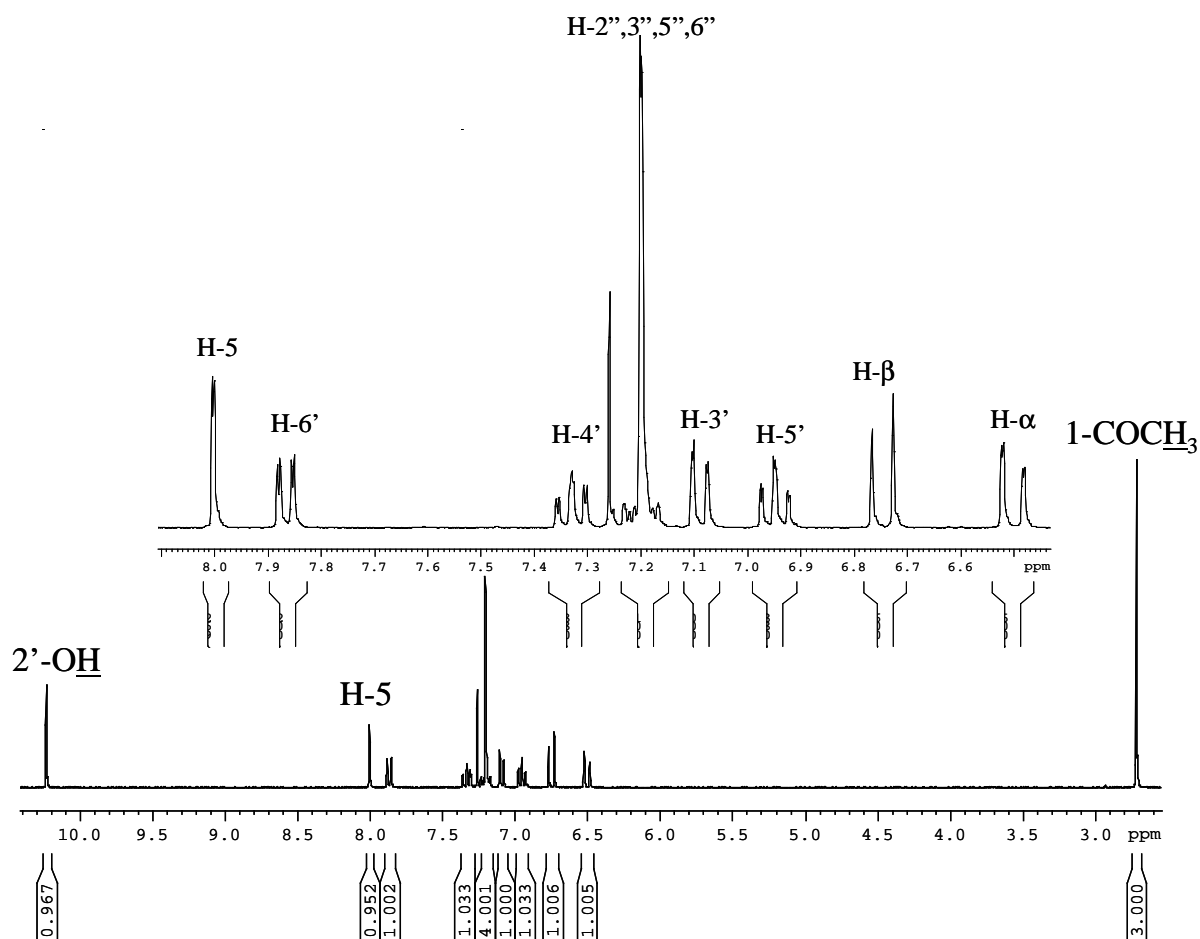


Figura 32 – Espectro de RMN de ^1H e ampliação do (*Z*)-1-acetil-4-(4-cloroestiril)-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazol (**167b**).

Comparando os sinais dos prótons do pirazol nos isômeros *cis* e *trans*, encontram-se diferenças que também são critérios de distinção entre os dois isômeros. Por exemplo, os prótons do metilo (CH_3) do grupo acetilo encontram-se ligeiramente mais protegidos no isômero *cis* ($\delta = 2,71\text{-}2,72$ ppm) do que no isômero *trans* ($\delta = 2,75\text{-}2,78$ ppm). O próton H-6' dos derivados com estereoquímica *cis* encontra-se mais desprotegido do que nos isômeros *trans*. Pelo contrário, o próton H-5 encontra-se muito mais protegido no isômero *cis* (Tabelas 29 e 30). No isômero *trans* as ressonâncias dos prótons H- α e H- β sofrem desvios bastante significativos para campos mais altos, o que significa que estes prótons estão muito mais protegidos no isômero *cis* do que no isômero *trans*. Este efeito protector que se verifica para os prótons H- α , H- β e H-5 do isômero *cis* poderá estar relacionado com o posicionamento espacial do anel B, o qual não deve estar coplanar com a restante estrutura.

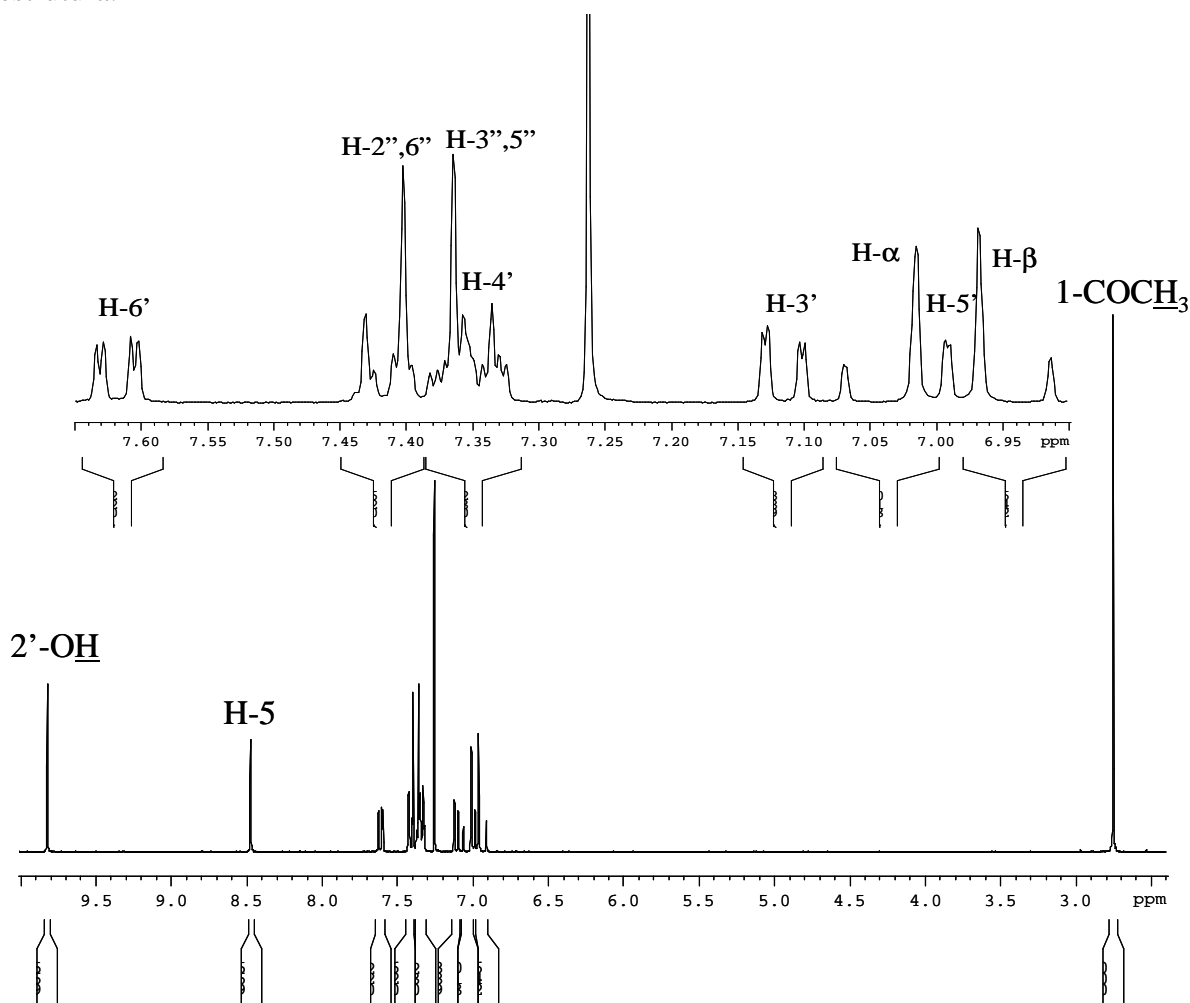


Figura 33 – Espectro de RMN de ^1H e ampliação do (*E*)-1-acetil-4-(4-cloroestiril)-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazol (**168b**).

<i>Sinal</i> \ <i>Composto</i>	<i>167a</i> <i>R=H</i>	<i>167b</i> <i>R=Cl</i>	<i>167c</i> <i>R=OC₂H₅</i>
4''-OCH₂CH₃	—	—	1,39; t <i>J</i> 7,0 Hz
4''-OCH₂CH₃	—	—	4,00; q <i>J</i> 7,0 Hz
1-COCH₃	2,71; s	2,72; s	2,72; s
H-α	6,48; dd <i>J</i> 11,9 e 1,2 Hz	6,50; dd <i>J</i> 11,9 e 1,1 Hz	6,35; dd <i>J</i> 11,8 e 1,2 Hz
H-β	6,81; d <i>J</i> 11,9 Hz	6,75; d <i>J</i> 11,9 Hz	6,73; d <i>J</i> 11,8 Hz
H-3'	7,09; dd <i>J</i> 8,2 e 1,2 Hz	7,09; dd <i>J</i> 8,3 e 1,2 Hz	7,08; dd <i>J</i> 7,9 e 1,2 Hz
H-4'	7,21-7,39; m	7,33; ddd <i>J</i> 7,2; 8,3 e 1,6 Hz	7,32; ddd <i>J</i> 7,9; 7,2 e 1,6 Hz
H-5'	6,96; ddd <i>J</i> 7,9; 7,5 e 1,2 Hz	6,95; ddd <i>J</i> 7,2; 7,9 e 1,2 Hz	6,94; ddd <i>J</i> 7,2; 7,9 e 1,2 Hz
H-6'	7,91; dd <i>J</i> 7,9 e 1,6 Hz	7,87; dd <i>J</i> 7,9 e 1,6 Hz	7,94; dd <i>J</i> 7,9 e 1,6 Hz
H-2'',6''	7,21-7,39; m	7,17-7,23; m	7,19; d <i>J</i> 8,7 Hz
H-4''	7,33; tt <i>J</i> 7,8 e 1,6 Hz	—	—
H-3'',5''	7,21-7,39; m	7,17-7,23; m	6,75; d <i>J</i> 8,7 Hz
H-5	8,00; d <i>J</i> 1,2 Hz	8,00; d <i>J</i> 1,1 Hz	8,06; d <i>J</i> 1,2 Hz
2'-OH	10,26; s	10,23; s	10,32; s

Tabela 29 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹H de (Z)-1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**167a-c**).

Verifica-se ainda que nos (E)-1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**168a-e**) o próton H-β encontra-se mais protegido do que o próton H-α.

<i>Composto</i> <i>Sinal</i>	<i>168a</i> <i>R=H</i>	<i>168b</i> <i>R=Cl</i>	<i>168c</i> <i>R=OC₂H₅</i>	<i>168d</i> <i>R=NO₂</i>	<i>168e</i> <i>R=CF₃</i>
4''-OCH₂CH₃	—	—	1,44; t <i>J</i> 7,0 Hz	—	—
4''-OCH₂CH₃	—	—	4,07; q <i>J</i> 7,0 Hz	—	—
1-COCH₃	2,75; s	2,76; s	2,75; s	2,78; s	2,77; s
H-α	7,07; dd <i>J</i> 16,8 e 0,4 Hz	7,04; dd <i>J</i> 16,1 e 0,7 Hz	6,95; d <i>J</i> 16,4 Hz	7,25; dd <i>J</i> 16,0 e 0,6 Hz	7,17; d <i>J</i> 16,3 Hz
H-β	6,98; d <i>J</i> 16,8 Hz	6,94; d <i>J</i> 16,1 Hz	6,89; d <i>J</i> 16,4 Hz	7,05; d <i>J</i> 16,0 Hz	7,02; d <i>J</i> 16,3 Hz
H-3'	7,11; dd <i>J</i> 8,2 e 1,3 Hz	7,12; dd <i>J</i> 8,3 e 1,1 Hz	7,10; dd <i>J</i> 8,3 e 1,2 Hz	7,13; dd <i>J</i> 8,1 e 1,1 Hz	7,13; dd <i>J</i> 8,0 e 1,1 Hz
H-4'	7,28-7,34; m	7,32-7,38; m	7,34; ddd <i>J</i> 8,3; 7,4 e 1,6 Hz	7,38; ddd <i>J</i> 8,1; 7,5 e 1,6 Hz	7,36; ddd <i>J</i> 8,0; 7,8 e 1,7 Hz
H-5'	6,98; ddd <i>J</i> 7,5; 7,7 e 1,3 Hz	6,96-7,02; m	6,98; ddd <i>J</i> 7,4; 7,7 e 1,2 Hz	7,02; ddd <i>J</i> 7,5; 7,7 e 1,1 Hz	7,00; ddd <i>J</i> 7,8; 7,4 e 1,1 Hz
H-6'	7,66; dd <i>J</i> 7,7 e 1,6 Hz	7,62; dd <i>J</i> 7,8 e 1,6 Hz	7,68; dd <i>J</i> 7,7 e 1,6 Hz	7,57; dd <i>J</i> 7,7 e 1,6 Hz	7,60; dd <i>J</i> 7,4 e 1,7 Hz
H-2'',6''	7,49; dd <i>J</i> 7,0 e 1,6 Hz	7,42; d <i>J</i> 8,6 Hz	7,42; d <i>J</i> 8,6 Hz	7,62; d <i>J</i> 8,8 Hz	7,58; d <i>J</i> 8,2 Hz
H-4''	7,28-7,34; m	—	—	—	—
H-3'',5''	7,39; dt <i>J</i> 7,0 e 7,5 Hz	7,36; d <i>J</i> 8,6 Hz	6,91; d <i>J</i> 8,6 Hz	8,25; d <i>J</i> 8,8 Hz	7,64; d <i>J</i> 8,2 Hz
H-5	8,47; s	8,47; d <i>J</i> 0,7 Hz	8,43; s	8,55; d <i>J</i> 0,6 Hz	8,51; s
2'-OH	9,87; s	9,82; s	9,91; s	9,66; s	9,76; s

Tabela 30 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹H de (*E*)-1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**168a-e**).

A introdução de um grupo acetilo em N-1 afecta sobretudo o desvio químico do protão H-5. A frequência de ressonância deste protão sofre desvios de $\Delta\delta \approx -0,60$ a $-0,70$ ppm, para menores valores de frequência.

Em RMN de ^{13}C , estes compostos são caracterizados pela presença de um sinal a $\delta = 21,6$ ppm devido à ressonância de COCH_3 e de um sinal a $\delta = 167,8\text{--}168,1$ ppm devido à ressonância do grupo carbonilo do acetilo (COCH_3) (Tabelas 31 e 32).

Nas figuras 34 e 35 são apresentados os espectros de RMN de ^{13}C dos derivados (167b) e (168b).

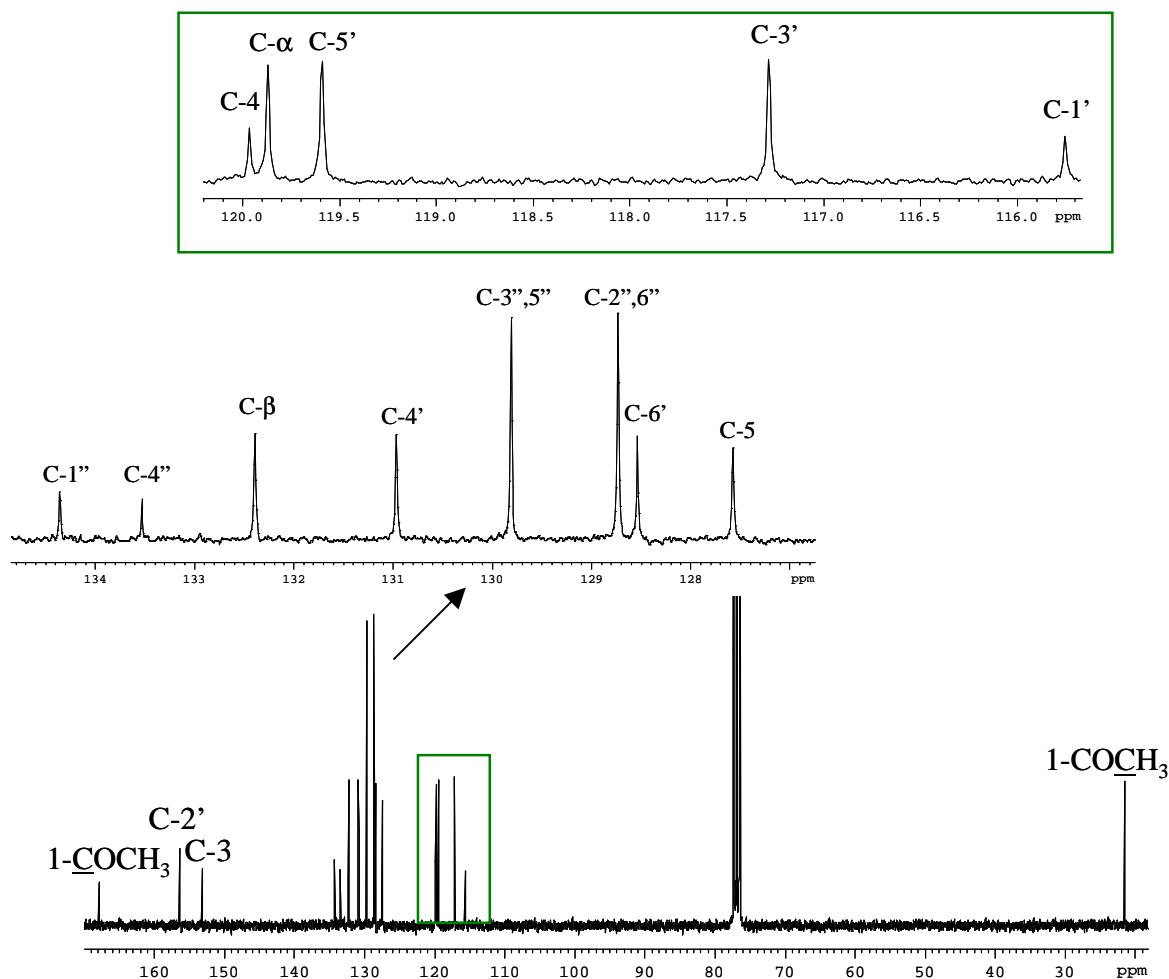


Figura 34 – Espectro de RMN de ^{13}C e ampliações do (Z)-1-acetil-4-(4-cloroestiril)-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (167b).

A identificação dos restantes carbonos nos espectros dos compostos (167a-c) e (168a-e) foi efectuada através da comparação com os espectros de RMN de ^{13}C dos derivados não substituídos no átomo de azoto (82a,e,i) e (83a,e,i,m,q) e recorrendo ainda a experiências de HSQC e HMBC. As experiências de HSQC foram particularmente úteis no assinalamento dos carbonos protonados (Figura 36) e as de HMBC foram essenciais na atribuição dos carbonos quaternários tendo em conta as seguintes conectividades

($\text{CH}_3 \rightarrow \text{C}=\text{O}$); ($\text{H}-\alpha \rightarrow \text{C}-3, \text{C}-4, \text{C}-5, \text{C}-1'', \text{C}-\beta$); ($\text{H}-\beta \rightarrow \text{C}-\alpha, \text{C}-4, \text{C}-2'',6'', \text{C}-1''$); ($\text{H}-5 \rightarrow \text{C}-3, \text{C}-4, \text{C}-\alpha$); ($\text{H}-6' \rightarrow \text{C}-2', \text{C}-3, \text{C}-4'$); ($\text{H}-3' \rightarrow \text{C}-2', \text{C}-1', \text{C}-4' \text{ e } \text{C}-5'$); ($\text{H}-2'',6'' \rightarrow \text{C}-4''$); ($\text{H}-3'',5'' \rightarrow \text{C}-1''$) (**Figura 37**).

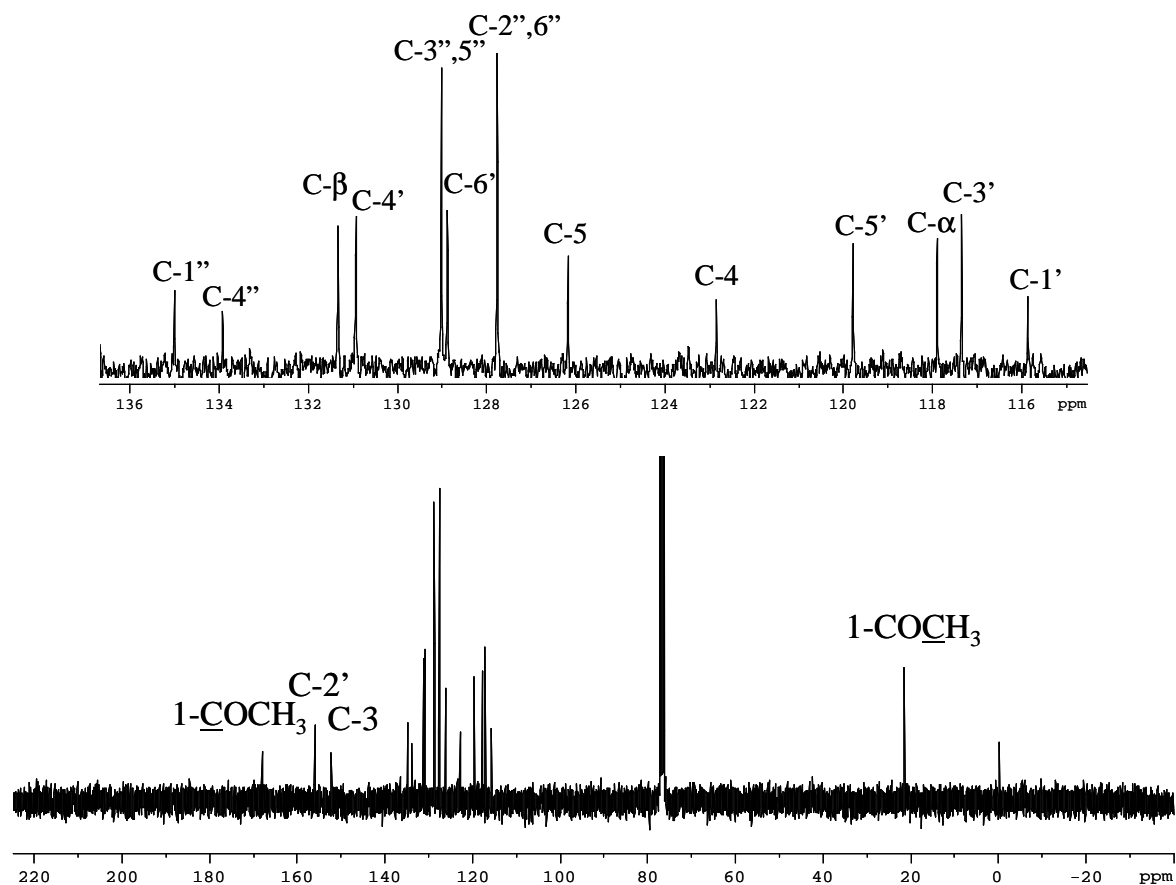


Figura 35 – Espectro de RMN de ^{13}C e ampliação do (*E*)-1-acetil-4-(4-cloroestiril)-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazol (**168b**).

Comparando os desvios químicos em RMN de ^{13}C dos derivados (**167a-c**) e (**168a-e**) com os desvios químicos dos correspondentes derivados não substituídos (**82a,e,i**) e (**83a,e,i,m,q**), concluiu-se que a introdução de um grupo sacador como o acetilo em N-1 provoca alterações sobretudo nos desvios químicos dos carbonos C-3 e C-4 que nos compostos (**167a-c**) e (**168a-e**) se encontram mais desprotegidos. A frequência de ressonância destes carbonos sofre desvios de $\Delta\delta \approx +4,5$ a $+4,7$ ppm para maiores valores de frequência. Um efeito contrário faz-se sentir nos carbonos C-1', C- α e C-5 que nos derivados acetilados surgem a frequências mais baixas. O carbono C- β sofre uma ligeira desprotecção em consequência da introdução do grupo acetilo em N-1.

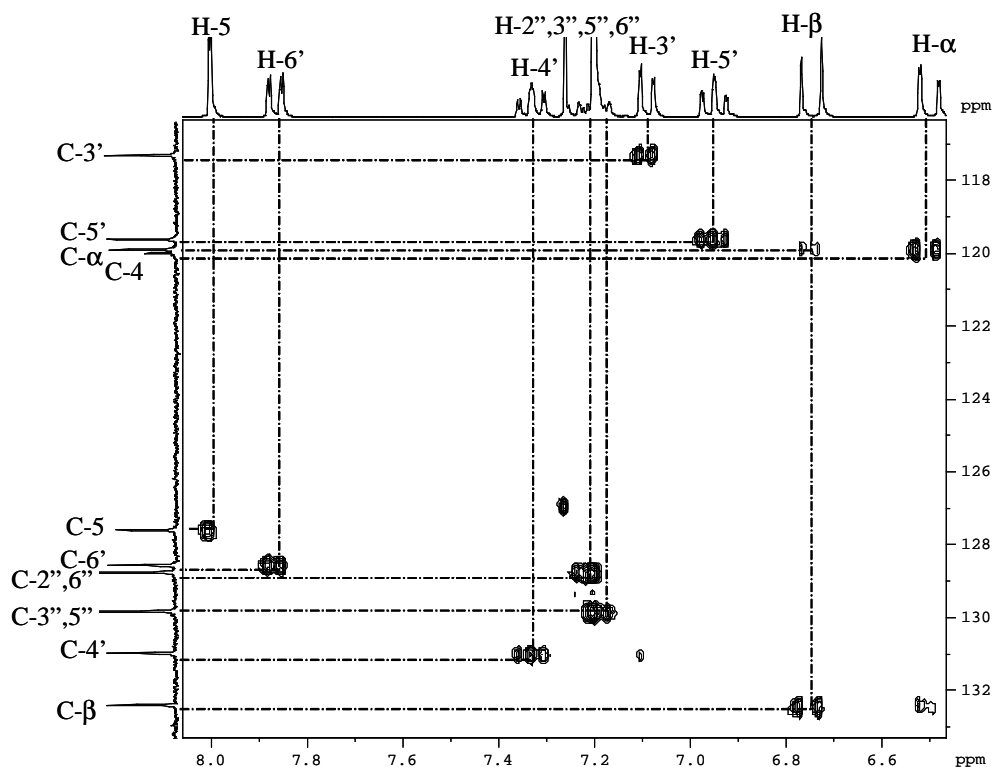


Figura 36 – Ampliação do espectro de HSQC do (Z)-1-acetil-4-(4-cloroestiril)-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (**167b**).

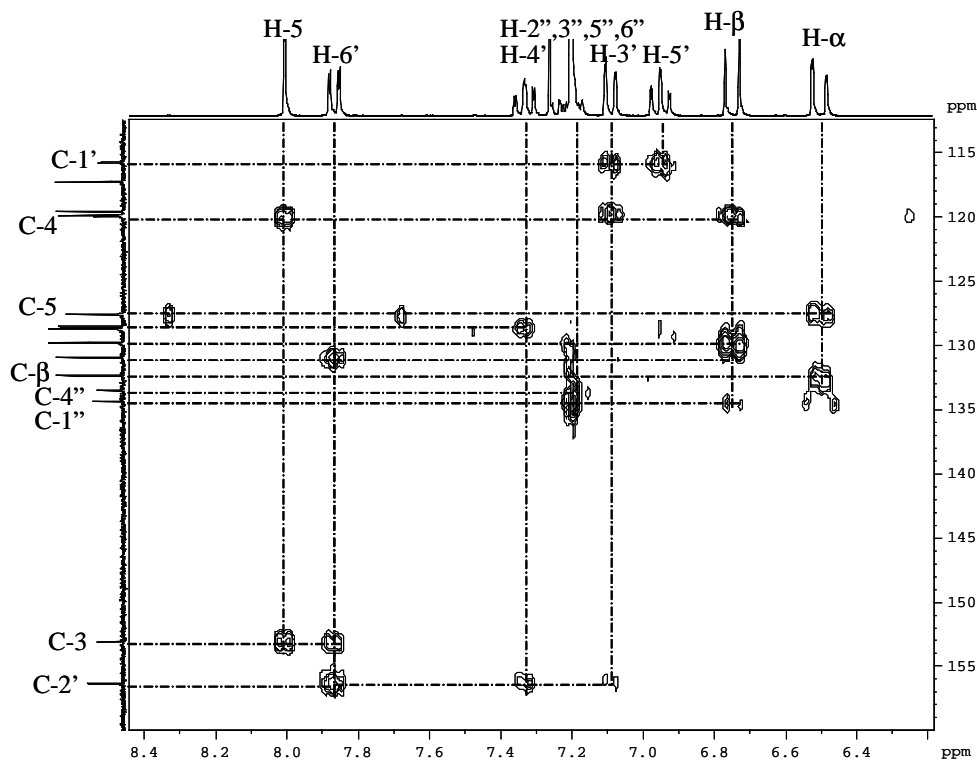


Figura 37 – Ampliação do espectro de HMBC do (Z)-1-acetil-4-(4-cloroestiril)-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (**167b**).

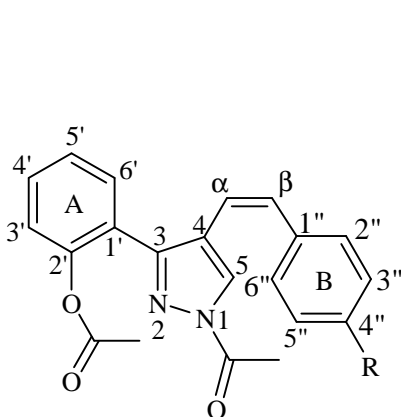
<i>Composto</i> <i>Sinal</i>	<i>167a</i> <i>R=H</i>	<i>167b</i> <i>R=Cl</i>	<i>167c</i> <i>R=OC₂H₅</i>
4''-OCH₂CH₃	—	—	14,8
4''-OCH₂CH₃	—	—	63,4
1-COCH₃	21,6	21,6	21,6
C-1'	115,9	115,7	116,0
C-3'	117,2	117,3	117,16
C-α	119,2	119,9	117,18
C-5'	119,6	119,6	119,5
C-4	120,4	120,0	120,7
C-5	127,6	127,6	127,6
C-2'',6''	128,5	128,7	129,9
C-4''	128,3	133,5	158,5
C-3'',5''	128,5	129,8	114,4
C-6'	128,7	128,9	128,7
C-4'	130,9	131,0	130,8
C-β	133,7	132,4	133,3
C-1''	136,0	134,4	128,3
C-3	153,2	153,1	153,2
C-2'	156,3	156,3	156,3
1-COCH₃	167,9	167,8	167,8

Tabela 31 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹³C de (Z)-1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis (**167a-c**).

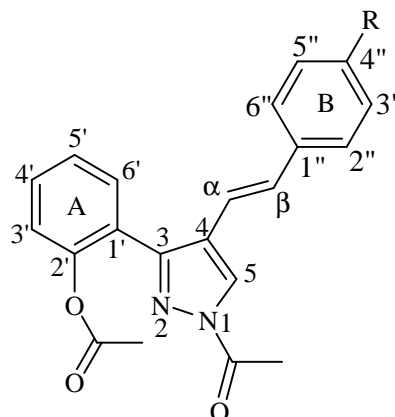
<i>Composto</i> <i>Sinal</i>	<i>168a</i> <i>R=H</i>	<i>168b</i> <i>R=Cl</i>	<i>168c</i> <i>R=OC₂H₅</i>	<i>168d</i> <i>R=NO₂</i>	<i>168e</i> <i>R=CF₃</i>
4''-OCH₂CH₃	—	—	14,8	—	—
4''-OCH₂CH₃	—	—	63,5	—	—
4''-CF₃	—	—	—	—	123,6; q <i>J</i> 273,5 Hz
1-COCH₃	21,6	21,6	21,6	21,6	21,6
C-1'	115,9	115,9	116,0	115,7	115,8
C-3'	117,3	117,4	117,2	117,5	117,4
C-α	117,3	117,9	114,9	121,9	119,9
C-5'	119,8	119,8	119,7	119,9	119,8
C-4	123,2	122,9	123,5	122,2	122,5
C-5	126,1	126,2	125,7	126,6	126,7
C-2'',6''	126,6	127,8	127,9	127,0	128,9
C-4''	128,3	133,9	159,1	147,2	129,9; q <i>J</i> 32,4 Hz
C-3'',5''	128,85	129,0	114,7	124,3	125,8; q <i>J</i> 3,8 Hz
C-6'	128,99	128,9	128,9	128,8	130,1
C-4'	130,9	130,9	130,8	131,2	131,0
C-β	132,7	131,3	132,3	130,1	131,0
C-1''	136,5	135,0	129,1	142,8	139,9
C-3	152,5	152,4	152,3	152,5	152,5
C-2'	156,1	156,0	156,0	156,0	156,0
1-COCH₃	168,1	168,1	168,1	168,1	168,1

Tabela 32 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹³C de (*E*)-1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**168a-e**).

3.1.2. Caracterização de (Z)- e (E)-1-acetil-3-(2-acetiloxifenil)-4-estiril-1H-pirazóis



169c) R=OC₂H₅

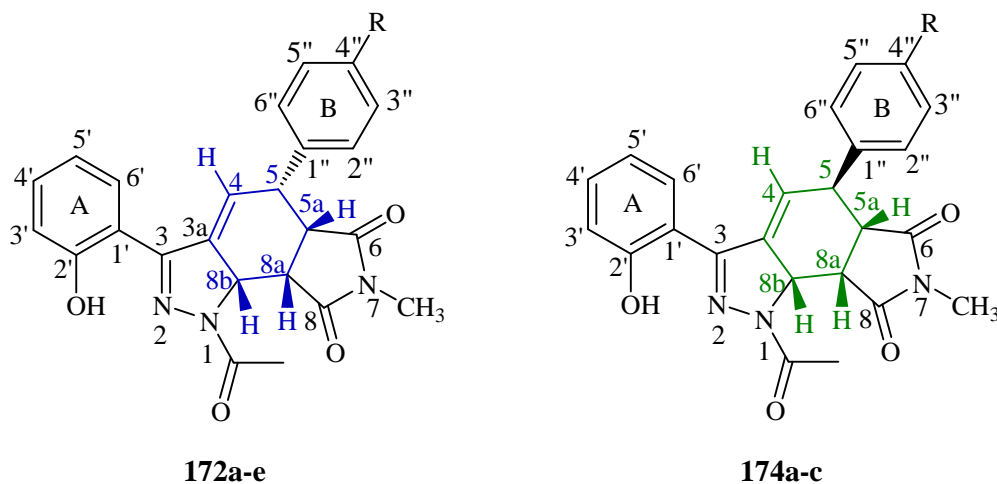


170 a) R=H; **b)** R=Cl; **d)** R=NO₂

A principal característica dos espectros de RMN de ¹H dos pirazóis diacetilados (**169c**) e (**170a,b,d**) é a presença de dois singletos a $\delta = 2,07 - 2,20$ ppm e $\delta = 2,68 - 2,75$ ppm, sendo o primeiro devido à ressonância dos prótons do metilo do grupo acetiloxilo e o outro devido à ressonância dos prótons do metilo do grupo acetilo. Obviamente não se observam os singletos devidos à ressonância dos prótons dos grupos NH e 2'-OH. A presença do grupo acetiloxilo em 2' provoca a desprotecção dos prótons H-3', H-4' e H-5' do anel A relativamente ao composto com o grupo hidroxilo na posição 2'.

No espectro de RMN de ¹³C do composto diacetilado observam-se dois sinais na zona alifática devidos às ressonâncias dos carbonos dos metilos de dois grupos acetilo, sendo mais desprotegido o do carbono do metilo do acetilo ligado ao átomo de azoto. Obviamente, também se observam dois sinais correspondentes às ressonâncias de carbonos de grupos carbonilo (NCOCH₃ e OCOCH₃). Por comparação com o espectro de RMN de ¹³C do composto monoacetilado correspondente, verifica-se que a presença do grupo acetiloxilo em C-2' provoca a desprotecção dos carbonos C-3', C-1' e C-5'. No composto diacetilado a ressonância de C-6' sofre um ligeiro desvios para maiores valores de frequência e C-3 encontra-se mais protegido.

3.1.3. Caracterização de 1-acetil-5-*aril*-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrol[3,4-*g*]-1*H*-indazóis



a) R=H; b) R=Cl; c) R=OC₂H₅; d) R=NO₂; e) R=CF₃.

A estrutura dos cicloaductos (**172a-e**) e (**174a-c**) foi confirmada por RMN de ¹H e de ¹³C. As principais características no espectro de RMN de ¹H destes cicloaductos são:

- o singuleto bastante fino correspondente à ressonância de um grupo hidroxilo em ligação de hidrogénio a $\delta = 9,73 - 9,85$ ppm;
- a ausência dos dois dupletos característicos da ressonância dos prótons H- α e H- β ;
- a presença do grupo acetilo, confirmada pelo sinal do metilo a $\delta = 2,46 - 2,55$ ppm no espectro de RMN de ¹H e a $\delta = 21,4 - 21,5$ ppm no espectro de RMN de ¹³C;
- a presença de um outro singuleto correspondente à ressonância do grupo metilo originário da *N*-metilmaleimida a $\delta = 2,76 - 2,89$ ppm em RMN de ¹H e a $\delta = 25,0 - 25,4$ ppm no espectro de RMN de ¹³C;
- a presença de vários sinais na zona alifática do espectro de RMN de ¹H, correspondentes à ressonância dos prótons do anel hidroaromático do cicloaducto.

As figuras 38 e 39 apresentam como exemplos os espectros de RMN de ¹H dos cicloaductos (**172b**) e (**174b**).

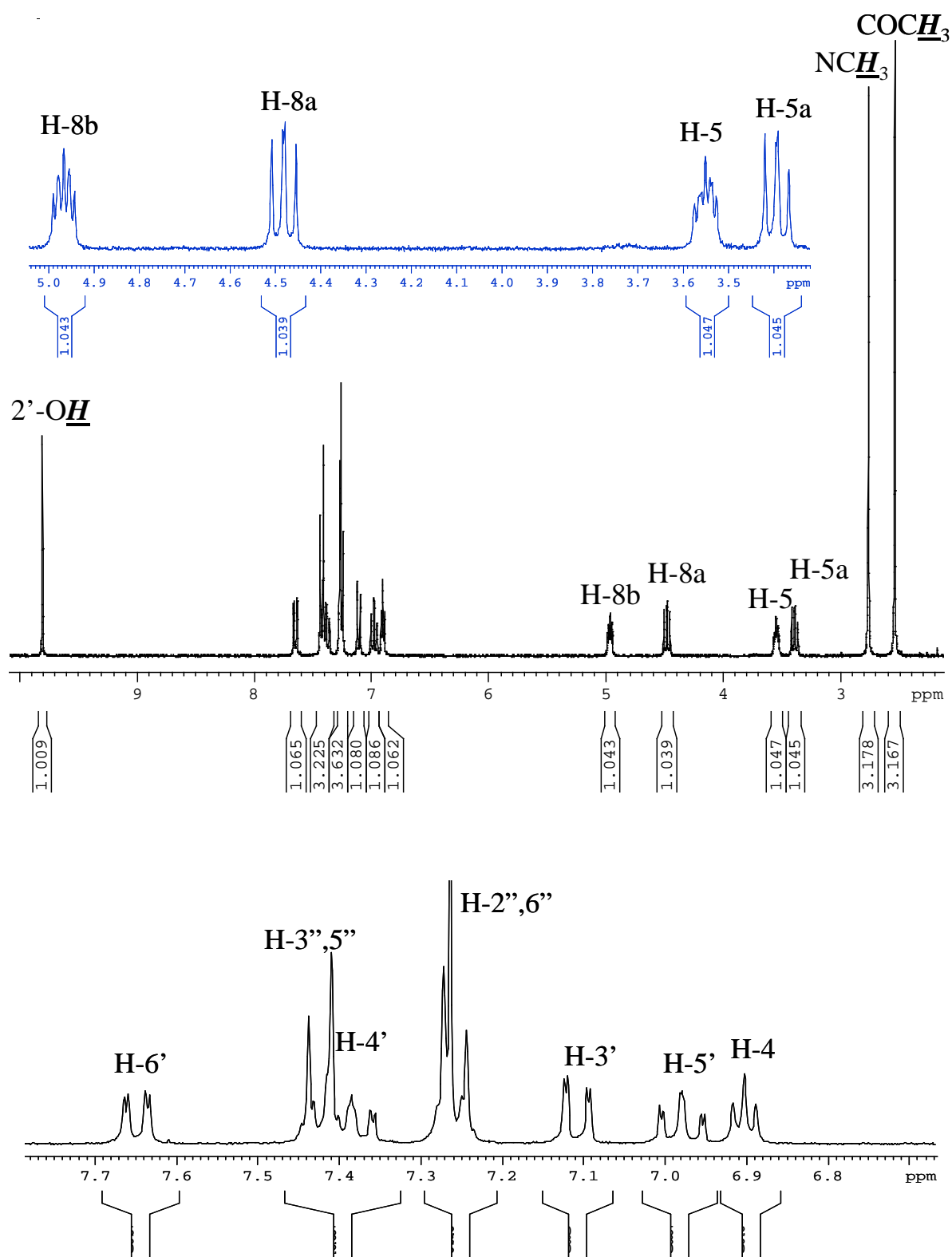


Figura 38 – Espectro de RMN de ^1H e ampliações do 1-acetil-5-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirroló[3,4-g]-1*H*-indazol (**172b**).

H-8b e H-5

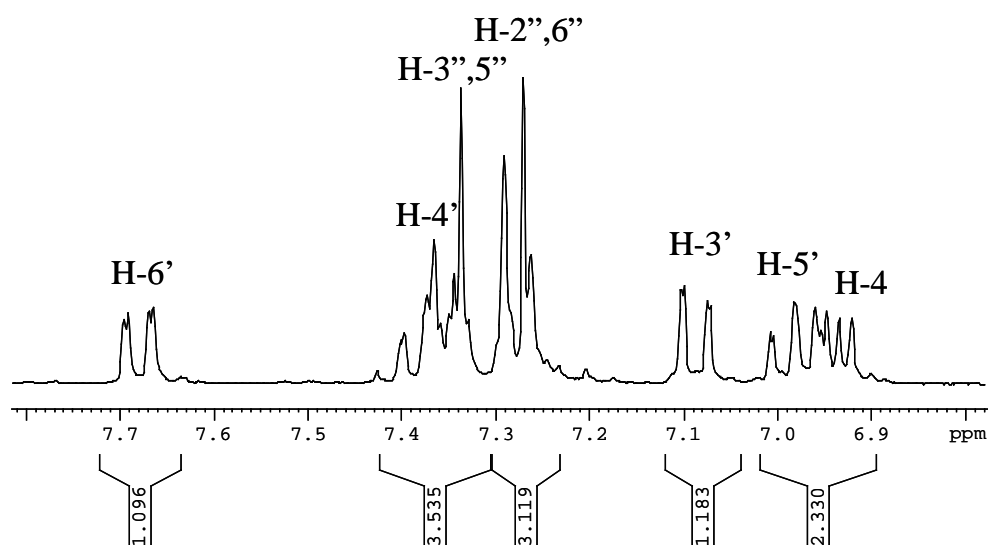
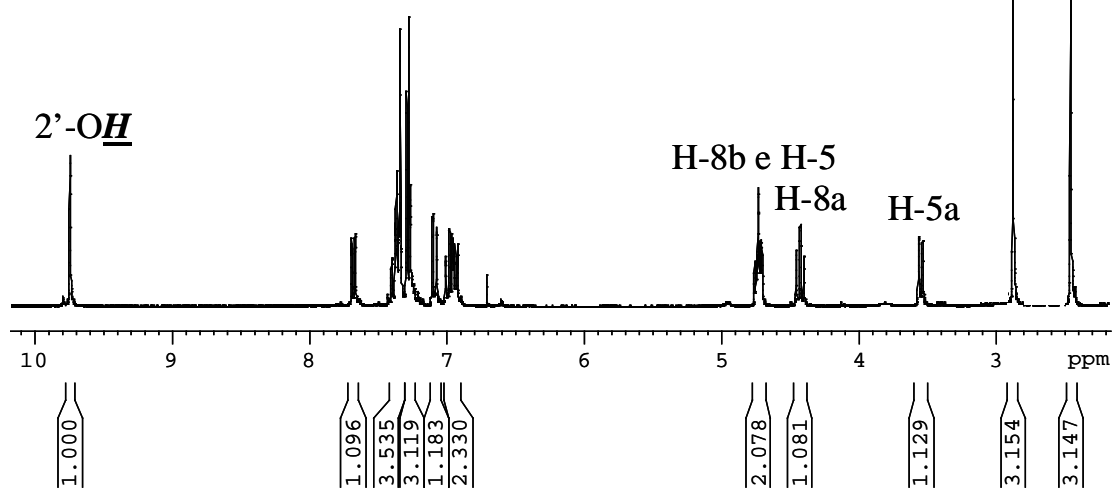
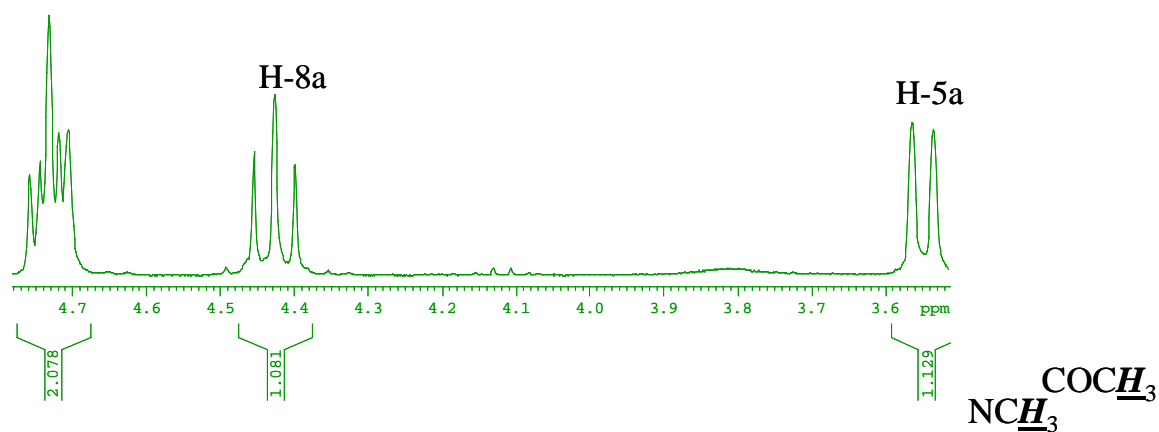


Figura 39 – Espectro de RMN de ^1H e ampliações do 1-acetil-5-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrol[3,4-*g*]-1*H*-indazol (**174b**).

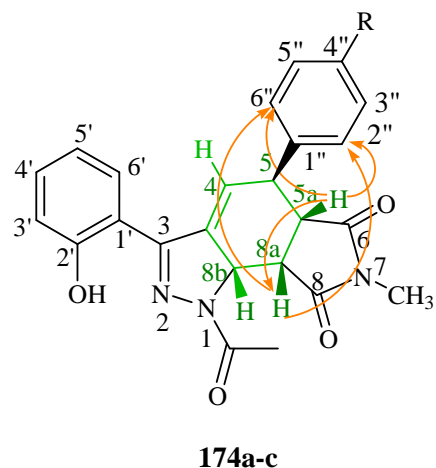
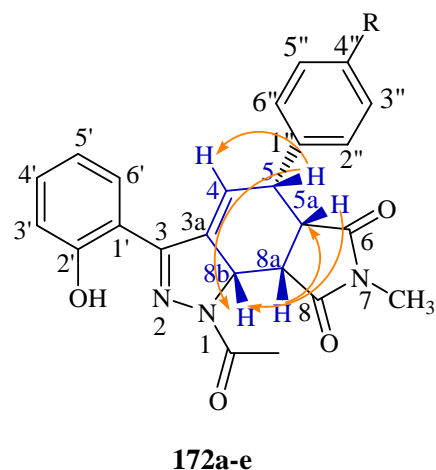
A configuração *cis* dos protões H-5, H-5a, H-8a e H-8b nos cicloaductos (**172a-e**) e dos protões H-5a, H-8a e H-8b nos cicloaductos (**174a-c**) foi estabelecida com base na análise dos espectros de NOESY e nas constantes de acoplamento de alguns protões ($J_{\text{H8a-H8b}} \approx 7,0\text{-}8,0$ Hz, para os dois isómeros; $J_{\text{H5-H5a}} \approx 7,0\text{-}8,0$ Hz nos isómeros **172a-e**; $J_{\text{H5-H5a}} \approx 0$ Hz nos isómeros **174a-c**). O espectro de NOESY permite-nos avaliar a aproximação espacial entre os protões ou neste caso se estão posicionados para o mesmo lado do anel. Por exemplo, nos derivados (**172a-e**) o protão H-5 apresenta efeito NOE com os protões H-4 e H-8b (Tabela 33), o que significa que estes protões estão todos para o mesmo lado do anel ou seja apresentam uma configuração *cis*. Nos derivados (**174a-c**) isto não acontece (Tabela 34).

Protões	Correlação observada no espectro de NOESY
H-5	H-4 e H-8b
H-5a	H-8b
H-8a	H-5a

Tabela 33 – Picos de correlação NOE observados nos espectros de NOESY dos cicloaductos (**172a-e**).

Protões	Correlação observada no espectro de NOESY
H-5a	H-8a e H-2'',6''
H-8a	H-2'',6''

Tabela 34 – Picos de correlação NOE observados nos espectros de NOESY dos cicloaductos (**174a-c**).



De acordo com estes dados espectroscópicos podemos dizer que na reacção de cicloadição dos pirazóis (**167a-c**) e (**168a-e**) com a *N*-metilmaleimida se obteve apenas o cicloaducto *endo* e que a reacção de cicloadição é estereosselectiva.

As tabelas 35 e 36 apresentam os desvios e constantes de acoplamento dos sinais nos espectros de RMN de ^1H dos cicloaductos (**172a-e**) e (**174a-c**).

<i>Composto</i> <i>Sinal</i>	<i>172a</i> <i>R=H</i>	<i>172b</i> <i>R=Cl</i>	<i>172c</i> <i>R=OC₂H₅</i>	<i>172d</i> <i>R=NO₂</i>	<i>172e</i> <i>R=CF₃</i>
4''-OCH₂CH₃	—	—	1,44; t <i>J</i> 7,0 Hz	—	—
4''-OCH₂CH₃	—	—	4,07; dq <i>J</i> 7,0 e 1,9 Hz	—	—
1-COCH₃	2,54; s	2,54; s	2,54; s	2,55; s	2,54; s
7-NCH₃	2,76; s	2,76; s	2,76; s	2,77; s	2,77; s
H-5a	3,42; dd <i>J</i> 7,1 e 7,9 Hz	3,39; dd <i>J</i> 8,0 e 6,9 Hz	3,37; dd <i>J</i> 8,5 e 7,2 Hz	3,47; dd <i>J</i> 8,6 e 6,9 Hz	3,45; dd largo; <i>J</i> 8,0 e 7,3 Hz
H-5	3,59; ddd <i>J</i> 7,1; 4,0 e 3,6 Hz	3,59; ddd <i>J</i> 6,9; 4,0 e 3,4 Hz	3,54; ddd <i>J</i> 7,2; 4,1 e 3,5 Hz	3,68; ddd <i>J</i> 6,9; 4,0 e 3,6 Hz	3,63; ddd <i>J</i> 7,3; 4,0 e 3,6 Hz
H-8a	4,48; dd; <i>J</i> 7,2 e 7,9 Hz	4,48; dd; <i>J</i> 8,0 e 7,1 Hz	4,46; dd <i>J</i> 8,5 e 6,8 Hz	4,53; dd <i>J</i> 8,6 e 7,3 Hz	4,50; dd <i>J</i> 8,0 e 7,5 Hz
H-8b	4,98; ddd; <i>J</i> 7,2; 3,7 e 3,6 Hz	4,97; ddd <i>J</i> 7,1; 3,9 e 3,4 Hz	4,97; ddd <i>J</i> 6,8; 3,6 e 3,5 Hz	5,00; ddd <i>J</i> 7,3; 4,0 e 3,6 Hz	4,98; ddd; <i>J</i> 7,5; 3,9 e 3,6 Hz
H-4	6,99; dd <i>J</i> 4,0 e 3,7 Hz	6,90; dd <i>J</i> 4,0 e 3,9 Hz	6,94; dd <i>J</i> 4,1 e 3,6 Hz	6,94; t <i>J</i> 4,0 Hz	6,94; dd <i>J</i> 4,0 e 3,9 Hz
H-3'	7,11; dd <i>J</i> 8,3 e 1,1 Hz	7,11; dd <i>J</i> 8,1 e 1,1 Hz	7,10; dd <i>J</i> 8,0 e 0,9 Hz	7,12; dd <i>J</i> 8,1 e 1,0 Hz	7,11; dd <i>J</i> 8,1 e 1,0 Hz
H-4'	7,31-7,49; m	7,38; ddd <i>J</i> 8,1; 7,4 e 1,6 Hz	7,38; ddd <i>J</i> 8,0; 7,2 e 1,4 Hz	7,40; ddd <i>J</i> 8,1; 7,5 e 1,5 Hz	7,39; ddd <i>J</i> 8,1; 7,5 e 1,5 Hz
H-5'	6,94-7,00; m	6,98; ddd <i>J</i> 7,9; 7,4 e 1,1 Hz	6,97; ddd <i>J</i> 8,6; 7,2 e 0,9 Hz	7,00; ddd <i>J</i> 7,5; 7,8 e 1,0 Hz	6,98; ddd <i>J</i> 7,5; 7,9 e 1,0 Hz
H-6'	7,65; dd <i>J</i> 7,9 e 1,6 Hz	7,65; dd <i>J</i> 7,9 e 1,6 Hz	7,66; d <i>J</i> 8,6 e 1,4 Hz	7,65; d <i>J</i> 7,8 Hz	7,65; dd <i>J</i> 7,9 e 1,5 Hz
H-2'',6''	7,26; d <i>J</i> 8,5 Hz	7,26; d <i>J</i> 8,5 Hz	7,21; d <i>J</i> 8,6 Hz	7,52; d <i>J</i> 8,7 Hz	7,46; d <i>J</i> 8,2 Hz
H-4''	7,38-7,42; m	—	—	—	—
H-3'',5''	7,42; t <i>J</i> 8,5 Hz	7,42; d <i>J</i> 8,5 Hz	6,96; d <i>J</i> 8,6 Hz	8,32; d <i>J</i> 8,7 Hz	7,71; d <i>J</i> 8,2 Hz
2'-OH	9,80; s	9,80; s	9,85; s	9,73; s	9,78; s

Tabela 35 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹H de 1-acetil-5-aril-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrol[3,4-g]-1*H*-indazóis (**172a-e**).

<i>Sinal</i> \ <i>Composto</i>	<i>174a</i> <i>R=H</i>	<i>174b</i> <i>R=Cl</i>	<i>174c</i> <i>R=OC₂H₅</i>
4''-OCH₂CH₃	—	—	1,42; t <i>J</i> 7,0 Hz
4''-OCH₂CH₃	—	—	4,02; dq <i>J</i> 7,0 Hz
1-COCH₃	2,46; s	2,46; s	2,46; s
7-NCH₃	2,88; s	2,88; s	2,89; s
H-5a	3,60; dd <i>J</i> 8,7 e 1,3 Hz	3,55; d <i>J</i> 8,6 Hz	3,56; d largo <i>J</i> 8,6 Hz
H-5	4,76; dd <i>J</i> 8,2 e 2,8 Hz	4,72; d <i>J</i> 7,7 Hz	4,70; d <i>J</i> 7,6 Hz
H-8a	4,43; dd <i>J</i> 8,2 e 8,7 Hz	4,43; dd <i>J</i> 8,1 e 8,6 Hz	4,42; dd <i>J</i> 8,6 e 8,0 Hz
H-8b	4,79; ddd <i>J</i> 8,2; 3,2 e 2,8 Hz	4,73; ddd <i>J</i> 8,1; 3,9 e 3,9 Hz	4,80; dd <i>J</i> 8,0 e 3,8 Hz
H-4	6,96; dd <i>J</i> 3,2 e 1,3 Hz	6,93; dd <i>J</i> 3,9 e 4,1 Hz	6,96; dd <i>J</i> 7,6 e 3,8 Hz
H-3'	7,09; dd <i>J</i> 8,3 e 1,2 Hz	7,09; dd <i>J</i> 8,6 e 0,9 Hz	7,09; dd <i>J</i> 8,2 e 1,0 Hz
H-4'	7,31-7,39; m	7,37; ddd <i>J</i> 8,6; 7,5 e 1,5 Hz	7,37; ddd <i>J</i> 8,2; 7,4 e 1,5 Hz
H-5'	6,98; ddd <i>J</i> 7,9; 7,8 e 1,2 Hz	6,98; ddd <i>J</i> 7,5; 7,7 e 0,9 Hz	6,98; ddd <i>J</i> 7,9; 7,4 e 1,0 Hz
H-6'	7,70; dd <i>J</i> 7,9 e 1,6 Hz	7,68; dd <i>J</i> 7,7 e 1,5 Hz	7,70; dd <i>J</i> 7,9 e 1,5 Hz
H-2'',6''	7,31-7,39; m	7,35; d <i>J</i> 8,6 Hz	7,23; d <i>J</i> 8,7 Hz
H-4''	7,31-7,39; m	—	—
H-3'',5''	7,31-7,39; m	8,63; d <i>J</i> 8,6 Hz	6,88; d <i>J</i> 8,7 Hz
2'-OH	9,79; s	9,74; s	9,81; s

Tabela 36 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹H de 1-acetil-5-*aril*-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirroló[3,4-*g*]-1*H*-indazóis (**174a-c**).

Os sinais dos prótons do anel tetra-hidrogenado nos derivados (**172a-e**) surgem como:

- duplos dupletos (dd) no caso dos prótons H-5a, H-8a e H-4. No primeiro caso este desdobramento resulta do acoplamento de H-5a com H-5 e H-8a, no segundo

caso é devido ao acoplamento de H-8a com H-8b e H-5a e no caso do sinal de H-4 é devido ao acoplamento deste próton com H-5 e H-8b;

➤ duplo duplete de dupletos (ddd), no caso dos prótons H-5 e H-8b. O sinal do próton H-5 é devido ao acoplamento com H-5a, H-4 e ao acoplamento homoalílico com H-8b. O sinal de H-8b é devido ao acoplamento alílico com H-4, ao acoplamento homoalílico com H-5 e ao acoplamento com H-8a.

Os sinais dos prótons do anel tetra-hidrogenado nos derivados (**174a-c**) surgem como:

➤ duplos dupletos (dd) no caso dos prótons H-5a, H-8a e H-4, devido ao mesmo tipo de acoplamentos mencionados anteriormente. O próton H-5 também surge como um duplo duplete nos derivados (**174a-c**) uma vez que não está a acoplar com H-8b;

➤ duplo duplete de dupletos (ddd), no caso do próton H-8b devido ao acoplamento alílico com H-4, ao acoplamento homoalílico com H-5 e ao acoplamento com H-8a.

Ainda, relativamente aos prótons do anel tetra-hidrogenado, o próton H-5 encontra-se mais desprotegido nos derivados (**174a-c**) do que nos derivados (**172a-e**) ($\Delta\delta = +1,13$ a $+1,17$ ppm), provavelmente devido à proximidade do grupo carbonilo C-6.

Os sinais mais característicos dos cicloaductos (**172a-e**) e (**174a-c**) nos espectros de RMN de ^{13}C são:

➤ os sinais devidos à ressonância dos carbonos dos metilos do grupo acetilo a $\delta = 21,4-21,5$ ppm e da *N*-metilmaleimida a $\delta = 25,0-25,4$ ppm, sendo este último o mais desprotegido;

➤ os sinais devidos à ressonância dos carbonos do anel hidroaromático: C-8a a $\delta = 40,3 - 41,5$ ppm, C-5a a $\delta = 41,7 - 43,0$ ppm, C-5 a $\delta = 41,8 - 45,0$ ppm e C-8b a $\delta = 55,6-57,6$ ppm, encontrando-se estes dois últimos carbonos mais desprotegidos nos derivados (**172a-e**);

➤ os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos dos grupos carbonilo do acetilo a $\delta = 168,4-168,6$ ppm e da *N*-metilmaleimida a $\delta = 172,9-173,9$ ppm para o carbono C-6 e a $\delta = 174,1 - 177,7$ ppm no caso do carbono C-8;

➤ o sinal devido à ressonância de C-4 a $\delta = 123,3-126,2$ ppm.

As figuras 40 e 41, apresentam como exemplos os espectros de RMN de ^{13}C dos cicloaductos (**172b**) e (**174b**), permitindo estabelecer a comparação entre estes isômeros. Nas tabelas 37 e 38 são apresentados os desvios químicos em RMN de ^{13}C dos cicloaductos (**172a-e**) e (**174a-c**). A análise destas tabelas permite constatar que os carbonos surgem a desvios químicos muito semelhantes em ambos os isômeros (**172a-e**) e (**174a-c**), à exceção de C-8 que se encontra mais desprotegido nos derivados (**174a-c**) ($\Delta\delta = +3,0$ a $+3,2$ ppm). A comparação com os espectros dos correspondentes pirazóis precursores (**168a-e**) e (**167a-c**) revela que os carbonos C-1' e C-3 se encontram mais protegidos nos cicloaductos. Isto deve-se provavelmente à ausência da conjugação entre o núcleo do pirazol e o grupo estirilo existente nos pirazóis precursores, sendo este efeito protector mais acentuado em C-3.

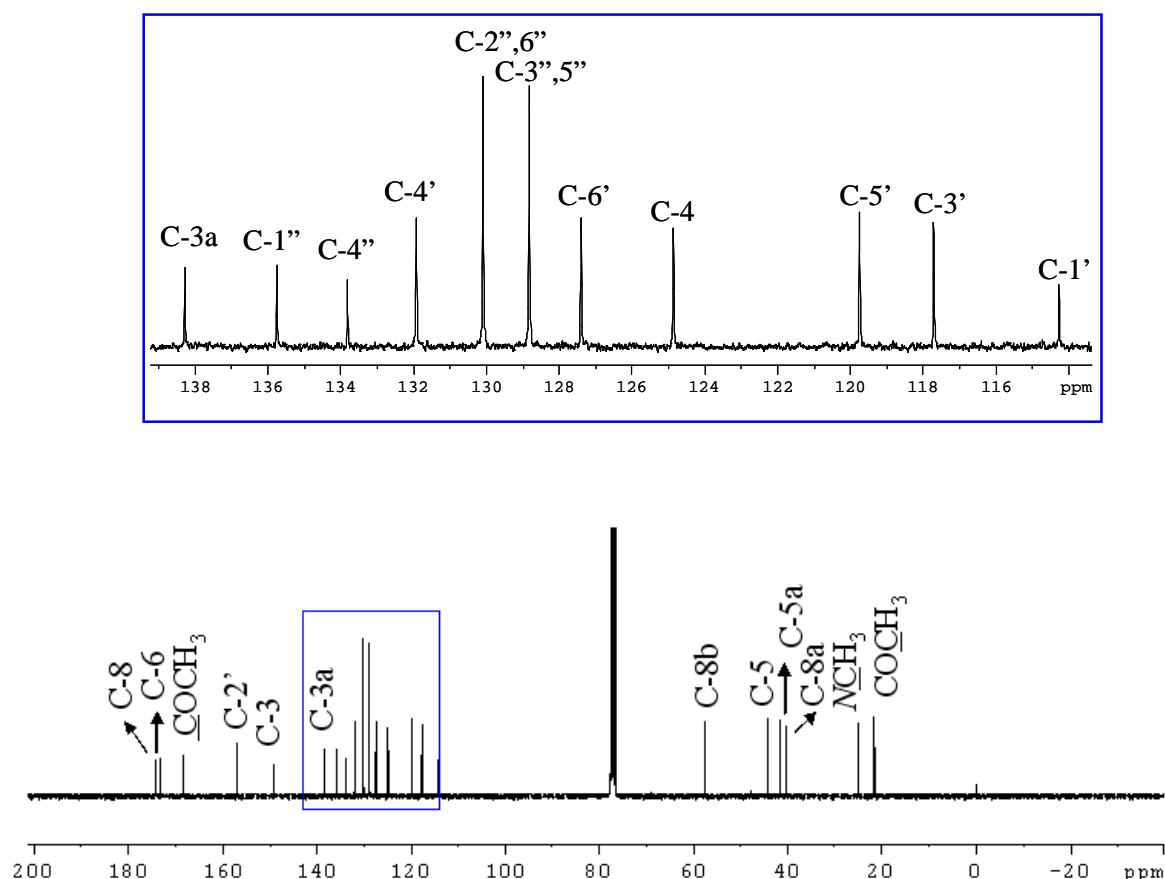


Figura 40 – Espectro de RMN de ^{13}C e ampliações do 1-acetil-5-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirroló[3,4-g]-1*H*-indazol (**172b**).

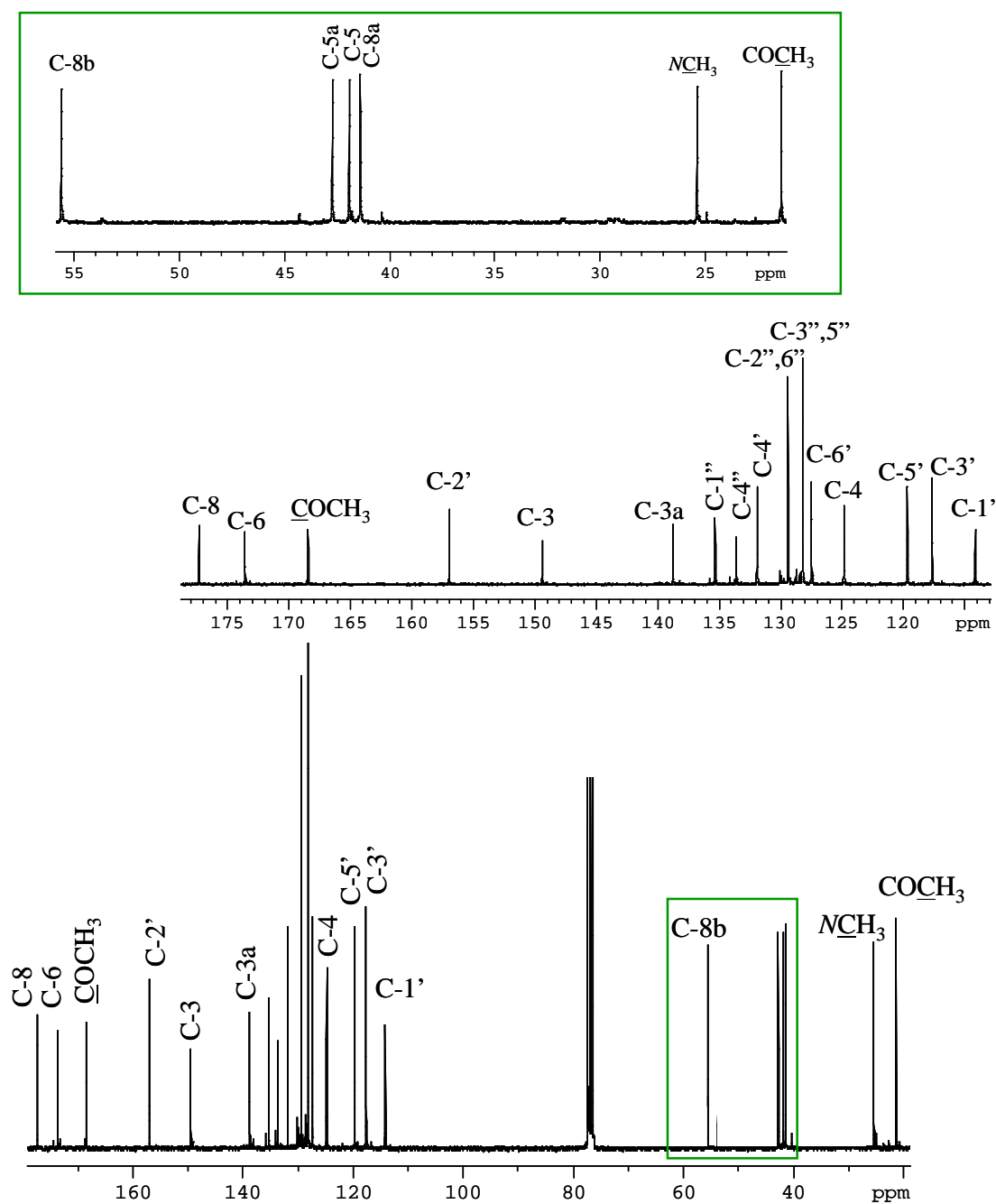


Figura 41 – Espectro de RMN de ^{13}C e ampliações do 1-acetil-5-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrol[3,4-g]-1*H*-indazol (**174b**).

Pelo mesmo motivo C-3a, correspondente ao C-4 do pirazol se encontra mais desprotegido uma vez que a ausência da dita conjugação provoca uma diminuição da densidade electrónica junto deste carbono.

<i>Composto</i> <i>Sinal</i>	<i>172a</i> <i>R=H</i>	<i>172b</i> <i>R=Cl</i>	<i>172c</i> <i>R=OC₂H₅</i>	<i>172d</i> <i>R=NO₂</i>	<i>172e</i> <i>R=CF₃</i>
4''-OCH₂CH₃	—	—	14,9	—	—
4''-OCH₂CH₃	—	—	63,5	—	—
4''-CF₃	—	—	—	—	123,9*
1-COCH₃	21,5	21,5	21,5	21,5	21,5
7-NCH₃	25,0	25,0	25,0	25,1	25,0
C-8a	40,6	40,4	40,6	40,3	40,4
C-5a	42,0	41,8	42,1	41,8	41,7
C-5	45,0	44,4	44,5	44,5	44,7
C-8b	57,6	57,5	57,5	57,6	57,6
C-1'	114,4	114,3	114,4	114,2	114,2
C-3'	117,7	117,7	117,7	117,8	117,7
C-5'	119,7	119,8	119,7	119,8	119,8
C-4	125,6	124,9	126,2	123,3	124,3
C-6'	127,5	127,4	127,5	127,3	127,4
C-4''	127,9	133,8	158,5	147,5	130,0*
C-3'',5''	128,6	128,8	114,5	123,8	125,6*
C-2'',6''	128,8	130,1	129,8	129,8	129,2
C-4'	131,9	131,9	131,9	132,1	132,0
C-1''	137,2	135,8	129,0	144,7	141,3
C-3a	138,0	138,3	137,8	138,8	138,5
C-3	149,2	149,1	149,3	148,9	149,0
C-2'	157,1	157,0	157,1	157,0	157,0
1-COCH₃	168,6	168,6	168,6	168,6	168,6
C-6	173,4	173,2	173,4	172,9	173,1
C-8	174,4	174,3	174,5	174,1	174,2

Tabela 37 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹³C de 1-acetil-5-aryl-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrol[3,4-g]-1*H*-indazóis (**172a-e**).

* Estes sinais são quartetos; para ver as constantes de acoplamento consultar a caracterização estrutural descrita no ponto 5 deste capítulo – procedimento experimental.

<i>Sinal</i> \ <i>Composto</i>	<i>174a</i> <i>R=H</i>	<i>174b</i> <i>R=Cl</i>	<i>174c</i> <i>R=OC₂H₅</i>
4''-OCH₂CH₃	—	—	14,8
4''-OCH₂CH₃	—	—	63,6
1-COCH₃	21,4	21,4	21,5
7-NCH₃	25,4	25,4	25,3
C-8a	41,5	41,4	41,5
C-5	42,5	41,9	41,8
C-5a	42,8	42,7	43,0
C-8b	55,6	55,6	55,7
C-1'	114,2	114,1	114,3
C-3'	117,6	117,7	117,6
C-5'	119,7	119,7	119,7
C-4	125,4	124,8	125,9
C-2'',6''	126,8	129,4	127,9
C-6'	127,5	127,5	127,6
C-4'	127,7	131,9	131,8
C-3'',5''	129,3	128,2	115,2
C-4''	131,8	133,6	158,3
C-1''	136,8	135,3	128,2
C-3a	138,4	138,8	138,2
C-3	149,5	149,4	149,6
C-2'	157,0	157,0	157,0
1-COCH₃	168,4	168,4	168,4
C-6	173,8	173,6	173,9
C-8	177,6	177,3	177,7

Tabela 38 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹³C de 1-acetil-5-aril-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrol[3,4-g]-1*H*-indazóis (**174a-c**).

A atribuição inequívoca dos carbonos foi feita recorrendo às correlações observadas nos espectros de HSQC (**Figura 42**) e de HMBC (**Figuras 43, 44 e 45**). O espectro de HSQC foi essencial na identificação dos carbonos protonados. O espectro de HMBC permitiu a identificação inequívoca dos carbonos quaternários e dos carbonos do anel hidroaromático, tendo em conta estas conectividades: ($\text{COCH}_3 \rightarrow \text{C-6}$); ($\text{NCH}_3 \rightarrow \text{C-6}$ e C-8); ($2'\text{-OH} \rightarrow \text{C-2'}$ e C-1'); ($\text{H-6'} \rightarrow \text{C-2'}$, C-3 e C-4'); ($\text{H-5a} \rightarrow \text{C-8a}$); ($\text{H-8a} \rightarrow \text{C-3a}$); (H-3' e $\text{H-5'} \rightarrow \text{C-1'}$); (H-3' , $5'' \rightarrow \text{C-1''}$) e (H-2' , $6'' \rightarrow \text{C-4''}$). Foi possível distinguir os carbonos C-6 e C-8 atendendo às conectividades: ($\text{H-5a} \rightarrow \text{C-8}$) e ($\text{H-8a} \rightarrow \text{C-6}$). Apresentam-se como exemplo, os espectros de HSQC (**Figura 42**) e de HMBC (**Figuras 44 e 45**) do derivado (**172b**).

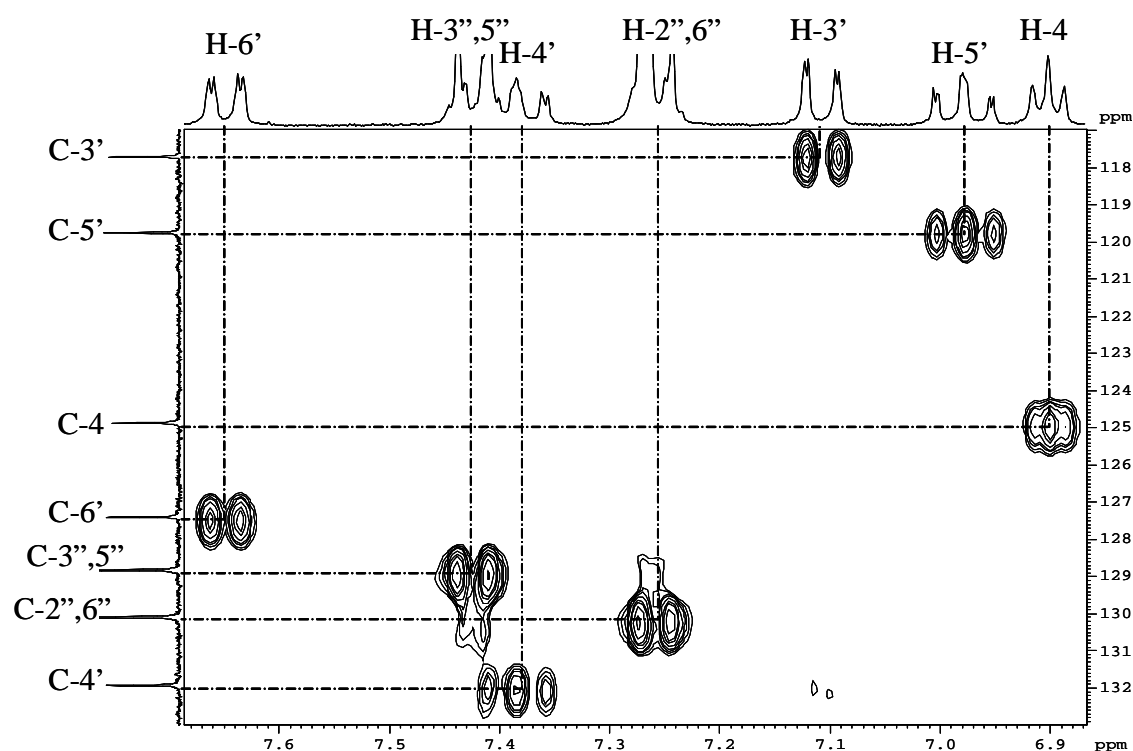


Figura 42 – Espectro de HSQC do 1-acetil-5-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrol[3,4-g]-1*H*-indazol (**172b**).

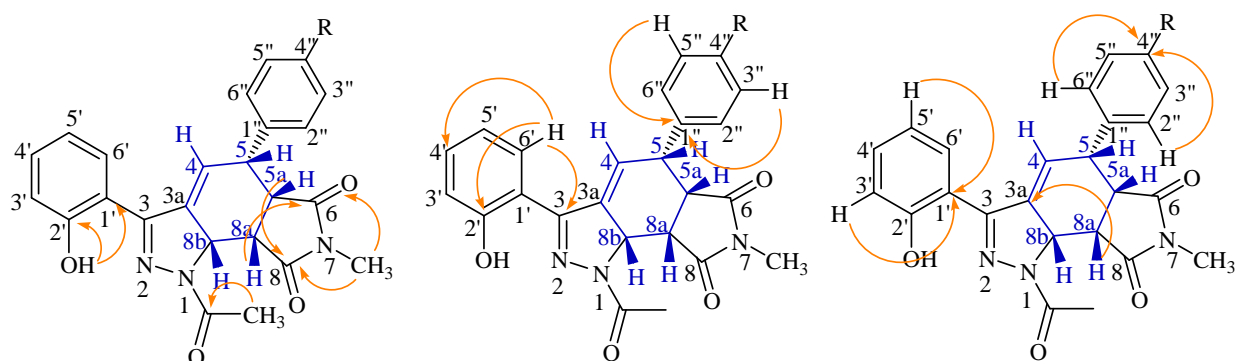


Figura 43 – Conectividades encontradas no espectro de HMBC do 1-acetil-5-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirroló[3,4-g]-1H-indazol (**172b**).

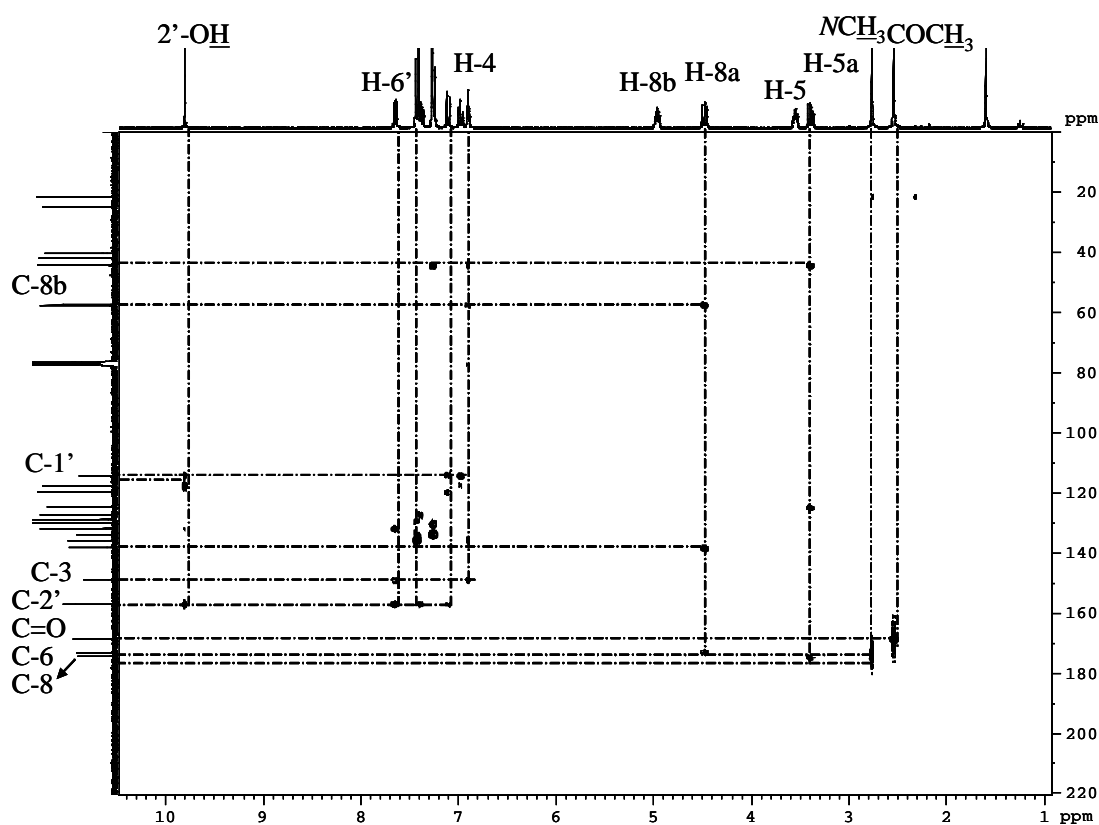


Figura 44 – Espectro de HMBC do 1-acetil-5-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirroló[3,4-g]-1H-indazol (**172b**).

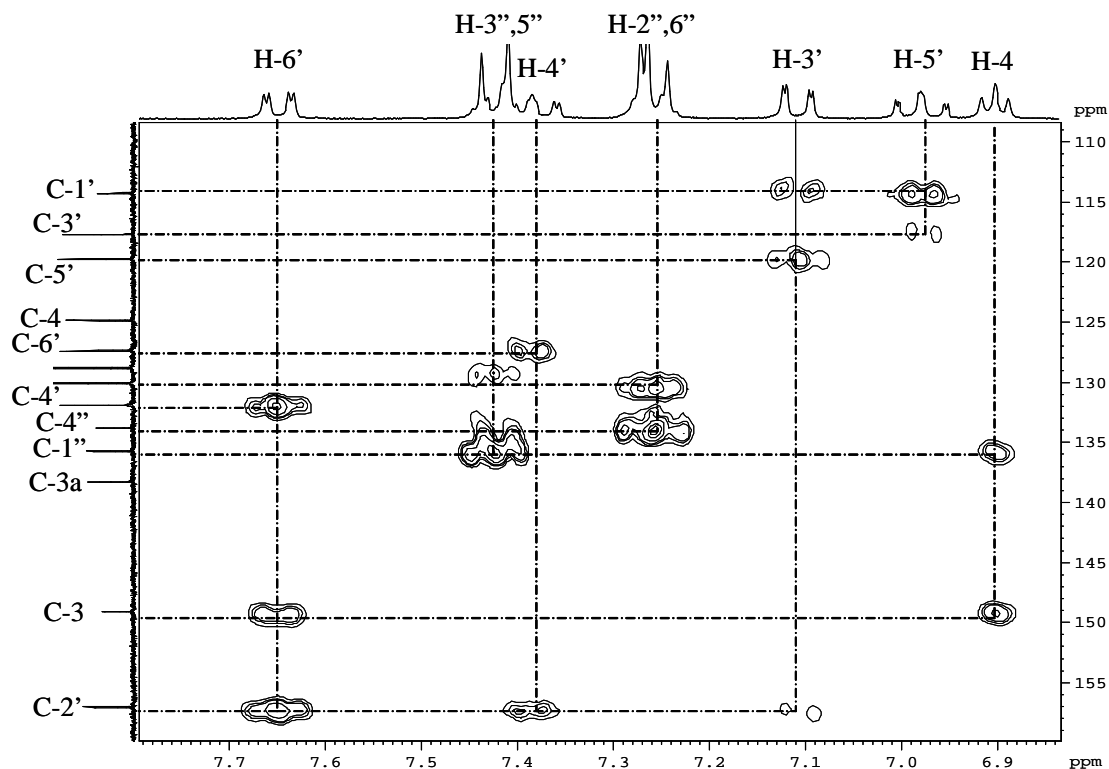
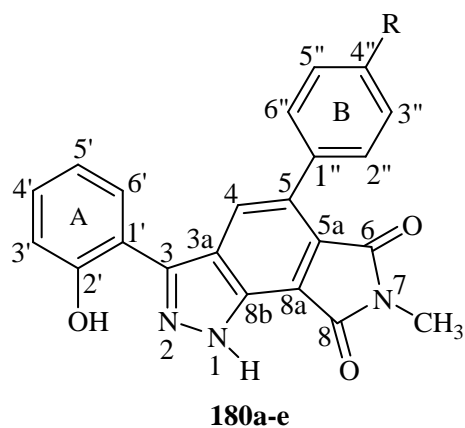


Figura 45 – Ampliação do espectro de HMBC do 1-acetil-5-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrol[3,4-g]-1*H*-indazol (**172b**).

3.1.4. Caracterização de 5-aryl-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxopirrol[3,4-g]-1*H*-indazóis

A caracterização estrutural dos 1*H*-indazóis (**180a-e**) foi efectuada recorrendo à comparação com os espectros dos correspondentes cicloaductos tetra-hidroaromáticos (**172a-e**) e (**174a-c**). Esta comparação facilitou sobretudo o assinalamento dos prótons dos anéis A e B. A particularidade dos espectros destes 1*H*-indazóis [a figura 46 apresenta como exemplo o espectro do 1*H*-indazol (**180b**)] e que os distingue dos cicloaductos precursores é a ausência dos sinais característicos do anel tetra-



- a)** R=H; **b)** R=Cl; **c)** R=OC₂H₅;
d) R=NO₂; **e)** R=CF₃

hidrogenado na zona alifática do espectro de RMN de ^1H . Outra característica evidente é a ausência do duplo duplete correspondente à ressonância de H-4. O sinal correspondente à ressonância deste próton nos espectros dos 1*H*-indazóis (**180a-e**) surge como um singuleto a maiores valores de frequência $\delta = 8,40 - 8,44$ ppm.

A presença de um singuleto a $\delta \approx 10,33 - 10,50$ ppm devido à ressonância do próton de NH , confirma a ausência do grupo acetilo no derivado oxidado. Além disso o sinal de $2'\text{-OH}$ deixa de ser um singuleto fino e passa a ser um singuleto largo. Esta alteração indica que a ligação de hidrogénio se torna menos forte. Os prótons do grupo metilo da *N*-metilmaleimida sofrem um desvio para maiores valores de frequência $\Delta\delta = +0,31$ a $+0,45$ ppm, relativamente ao desvio químico destes prótons nos cicloaductos precursores. Estes prótons estão mais desprotegidos nos derivados oxidados devido a uma maior conjugação da estrutura destes derivados, através de efeitos de ressonância.

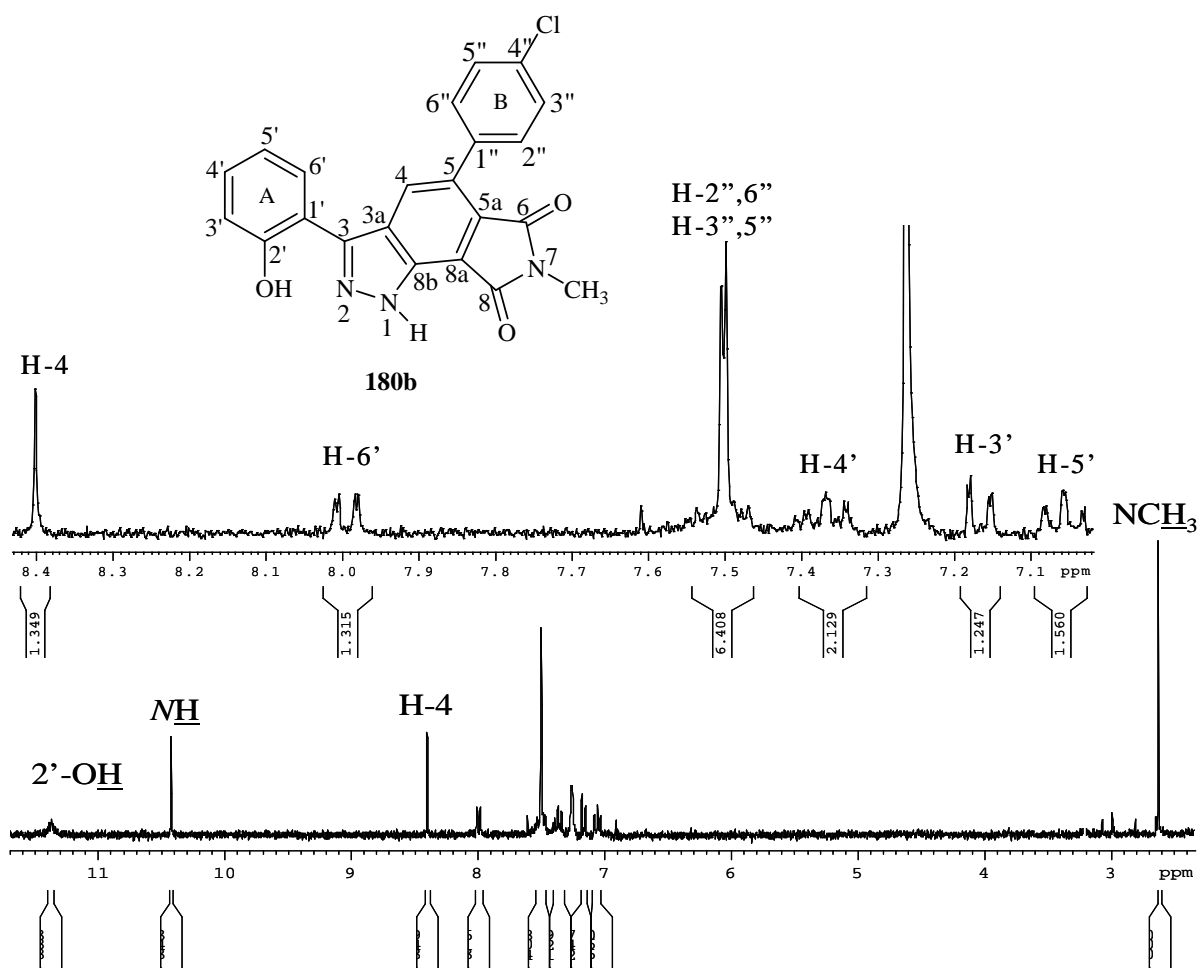


Figura 46 – Espectro de RMN de ^1H e ampliação do 5-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxipirrol[3,4-*g*]-1*H*-indazol (**180b**).

<i>Composto</i> <i>Sinal</i>	<i>180a</i> <i>R=H</i>	<i>180b</i> <i>R=Cl</i>	<i>180c</i> <i>R=OC₂H₅</i>	<i>180d</i> <i>R=NO₂</i>	<i>180e</i> <i>R=CF₃</i>
4''-OCH ₂ CH ₃	—	—	1,47; t <i>J</i> 7,0 Hz	—	—
4''-OCH ₂ CH ₃	—	—	4,13; q <i>J</i> 7,0 Hz	—	—
7-NCH ₃	3,21; s	3,21; s	3,20; s	3,20; s	3,07; s
H-3'	7,16; dd <i>J</i> 8,1 e 1,2 Hz	7,17; dd <i>J</i> 8,1 e 1,0 Hz	7,16; dd <i>J</i> 8,3 e 1,2 Hz	7,18; dd <i>J</i> 8,3 e 1,1 Hz	7,06; d <i>J</i> 8,0 Hz
H-4'	7,36; ddd, <i>J</i> 7,6; 8,1 e 1,6 Hz	7,37; ddd, <i>J</i> 7,4; 8,1 e 1,6 Hz	7,35; ddd, <i>J</i> 8,3; 7,3 e 1,6 Hz	7,38; ddd, <i>J</i> 8,3; 7,8 e 1,5 Hz	7,25 – 7,38; m
H-5'	7,05; ddd <i>J</i> 7,7; 7,6 e 1,2 Hz	7,06; ddd <i>J</i> 7,8; 7,4 e 1,5 Hz	7,05; ddd <i>J</i> 7,8; 7,3 e 1,2 Hz	7,07; ddd <i>J</i> 7,8; 7,5 e 1,1 Hz	6,98; dd <i>J</i> 8,0 e 7,2 Hz
H-6'	8,02; dd <i>J</i> 7,7 e 1,6 Hz	7,99; dd <i>J</i> 7,8 e 1,5 Hz	8,01; dd <i>J</i> 7,8 e 1,6 Hz	7,98; dd <i>J</i> 7,5 e 1,5 Hz	7,59; dd <i>J</i> 8,0 e 1,5 Hz
H-2'',6''	7,48 – 7,61; m	7,47 – 7,57; m	7,50; d <i>J</i> 8,7 Hz	7,76; d <i>J</i> 8,8 Hz	7,73; d <i>J</i> 8,5 Hz
H-4''	7,48 – 7,61; m	—	—	—	—
H-3'',5''	7,48 – 7,61; m	7,47 – 7,57; m	7,03; d <i>J</i> 8,7 Hz	8,38; d <i>J</i> 8,8 Hz	7,68; d <i>J</i> 8,5 Hz
H-4	8,44; s	8,40; s	8,41; s	8,44; s	8,43; s
NH	10,47; s	10,43; s	10,50; s	10,33; s	9,95; s
2'-OH	11,27; s	11,37; s largo	11,34; s largo	11,30 ; s largo	Não observado

Tabela 39 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹H de 5-aryl-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxopirroló[3,4-*g*]-1*H*-indazóis (**180a-e**).

A análise dos espectros de RMN de ¹³C dos 1*H*-indazóis (**180a-e**) [a figura 47 apresenta como exemplo o espectro do 1*H*-indazol (**180b**)] foi efectuada estabelecendo a comparação com os tetra-hidropirroló[3,4-*g*]-1*H*-indazóis (**172a-e**) e (**174a-c**). Como é obvio, o facto dos derivados (**180a-e**) apresentarem uma estrutura totalmente conjugada

introduz variações nos desvios químicos não só dos prótons mas também dos carbonos, relativamente aos precursores **(172a-e)** e **(174a-c)**. A análise dos dados da tabela 40 e a comparação com os dados das tabelas 37 e 38 permitiu-nos identificar algumas variações:

- em relação aos carbonos do anel A, as alterações nas frequências de ressonância destes carbonos são pouco significativas à excepção de C-1', que se encontra mais desprotegido nos 1*H*-indazóis **(180a-e)** devido ao efeito sacador do núcleo do pirazol;
- as alterações nas frequências de ressonância dos carbonos C-8a, C-5, C-5a e C-8b são óbvias. Estes carbonos sofrem desvios acentuados para maiores valores de frequência (de um modo geral $\Delta\delta \approx +75$ a $+91$ ppm). Estes carbonos que nos derivados **(172a-e)** e **(174a-c)** eram carbonos com hibridação sp^3 apresentam hibridação sp^2 nos derivados **(180a-e)** e são carbonos de um anel aromático;
- a ressonância de C-4 sofre um ligeiro desvio para frequências mais elevadas ($\Delta\delta = +3,8$ a $+6,7$ ppm), devido a efeitos de ressonância;
- os carbonos C-3 e C-3a encontram-se mais protegidos nos 1*H*-indazóis **(180a-e)** devido a um aumento da densidade electrónica junto destes carbonos, que exerce sobre eles um efeito protector;
- os carbonos C-6 e C-8 estão também mais protegidos nos 1*H*-indazóis do que nos tetra-hidropirrol[3,4-*g*]-1*H*-indazóis, devido à ressonância existente entre os grupos carbonilo e o anel aromático adjacente.

Os carbonos protonados foram facilmente identificados analisando o espectro de HSQC (**Figura 48**). O assinalamento dos carbonos quaternários, nomeadamente dos carbonos C-8a, C-5, C-5a e C-8b foi possível recorrendo à análise do espectro de HMBC (**Figura 49**).

<i>Composto</i> <i>Sinal</i>	<i>180a</i> <i>R=H</i>	<i>180b</i> <i>R=Cl</i>	<i>180c</i> <i>R=OC₂H₅</i>	<i>180d</i> <i>R=NO₂</i>	<i>180e</i> <i>R=CF₃</i>
4''-OCH₂CH₃	—	—	14,9	—	—
4''-OCH₂CH₃	—	—	63,5	—	—
7-NCH₃	24,0	24,0	24,0	24,1	24,5
C-1'	116,2	116,1	116,2	---	---
C-8a	116,5	115,5	115,3	---	---
C-3'	117,7	117,7	117,6	117,9	117,3
C-5'	119,8	119,8	119,8	120,0	119,8
C-6'	127,3	127,2	127,3	127,3	127,5
C-5a	128,2	126,1	128,1	128,8	---
C-2'',6''	128,2	131,0	130,9	130,7	126,6
C-4''	128,5	134,7	159,3	142,3	---
C-3'',5''	129,7	128,4	114,1	123,4	125,6
C-4	130,2	130,0	130,0	130,1	---
C-4'	130,5	130,6	130,4	130,7	130,0
C-8b	133,1	132,7	133,0	133,3	133,4
C-3a	133,4	133,5	133,0	133,5	133,9
C-5	136,6	133,2	134,0	134,7	134,4
C-1''	136,6	135,0	128,7	137,1	---
C-3	145,7	145,7	145,5	143,4	143,0
C-2'	156,3	156,2	156,2	156,0	152,0
C-6	167,9	167,6	168,2	167,8	162,6
C-8	167,9	167,6	168,2	167,8	162,6

Tabela 40 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹³C de 5-aril-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxopirrol[3,4-g]-1*H*-indazóis (**180a-e**).

Os espectros de RMN de ¹³C dos compostos (**180d,e**) não permitiram a atribuição inequívoca de alguns carbonos os quais estão assinalados com tracejado (---) na tabela 40.

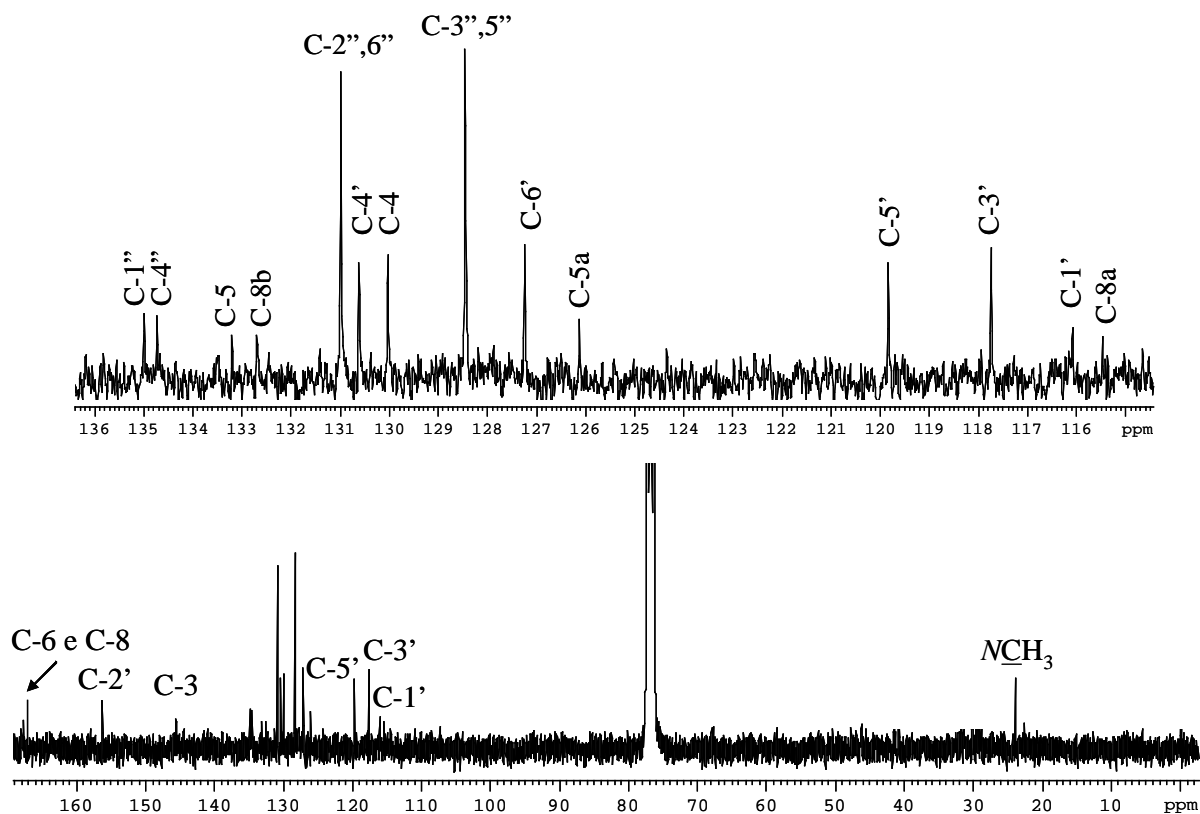


Figura 47 – Espectro de RMN de ^{13}C do 5-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxopirrol[3,4-*g*]-1*H*-indazol (**180b**).

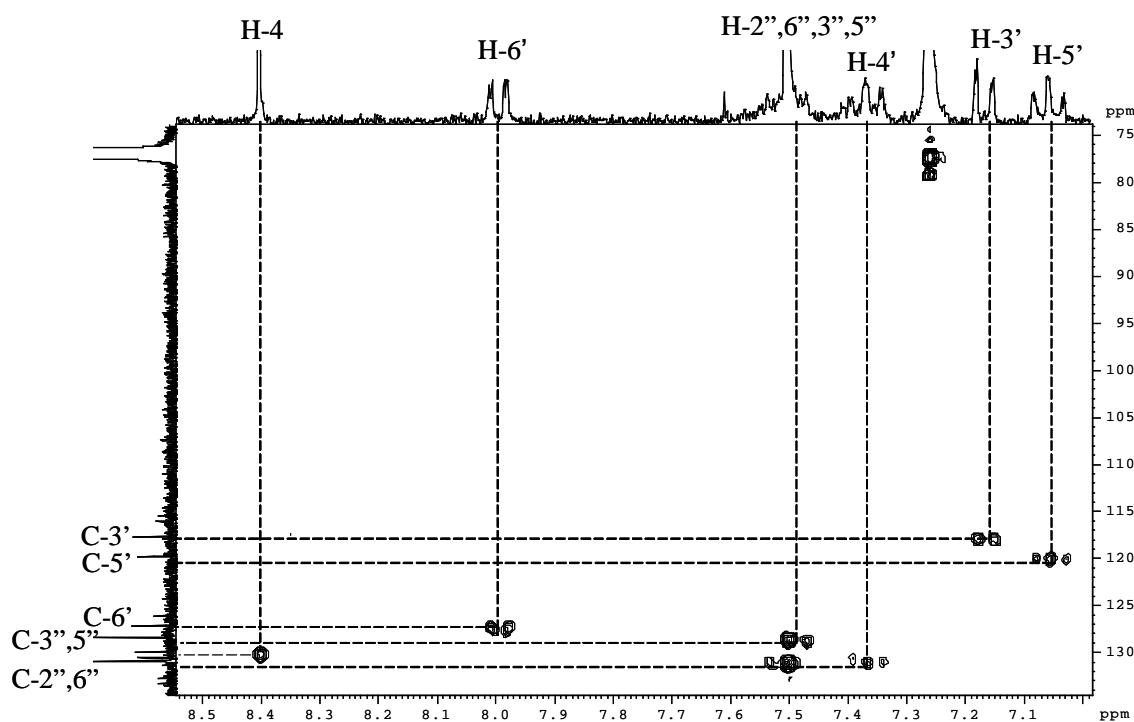


Figura 48 – Ampliação do espectro de HSQC do 5-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxopirrol[3,4-*g*]-1*H*-indazol (**180b**).

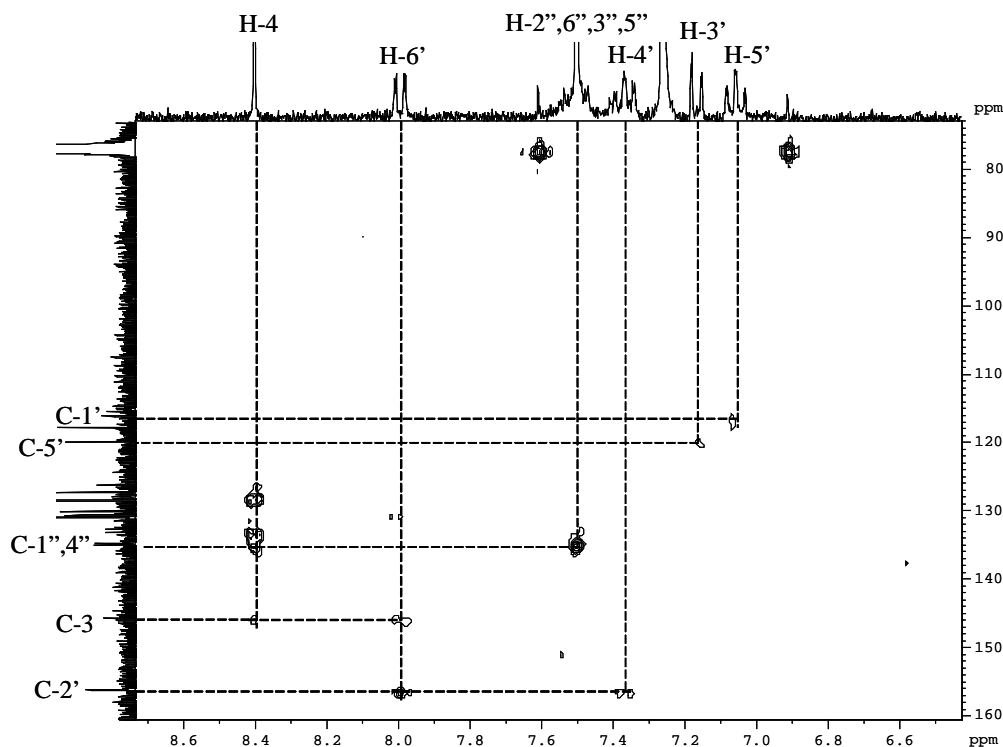


Figura 49 – Ampliação do espectro de HMBC do 5-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxopirrólo[3,4-g]-1H-indazol (**180b**).

3.2. Caracterização por espectrometria de massa

3.2.1. Caracterização de (Z)- e (E)-1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis

Em espectrometria de massa de impacto electrónico os pirazóis acetilados (**167a-c**) e (**168a-e**) apresentam fragmentações muito semelhantes às dos pirazóis seus precursores (**82a,e,i**) e (**83a,e,i,m,q**). Por isso interessa salientar apenas os picos que do ponto de vista estrutural caracterizam estes pirazóis (**167a-c**) e (**168a-e**) e que os distinguem dos pirazóis (**82a,e,i**) e (**83a,e,i,m,q**).

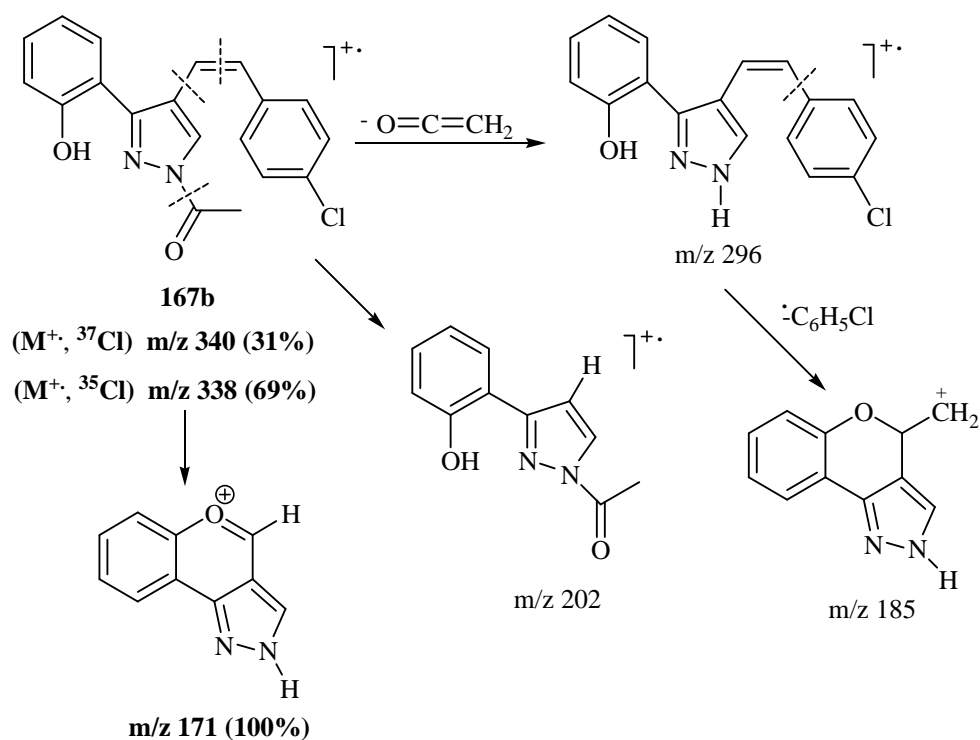
Nos espectros de massa dos pirazóis acetilados (**167a-c**) e (**168a-e**) [a figura 50 apresenta, como exemplo, o espectro de massa de impacto electrónico do derivado (**167b**)], o ião molecular não é o pico base, mas em geral apresenta uma intensidade relativa elevada. É uma excepção o caso do derivado (**167c**) no qual o pico base é o ião molecular.

Os isômeros (*Z*)- e (*E*)-1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**167a-c**) e (**168a-e**) apresentam espectros similares sendo o sinal mais característico devido à clivagem do grupo acetilo dando origem ao fragmento $(M-C_2H_2O)^+$, cuja massa molecular é igual à do pirazol precursor correspondente. No derivado (**168d**) o pico correspondente ao fragmento $(M-C_2H_2O)^+$ é o pico base. Por sua vez, o pirazol precursor origina também fragmentações características e que já foram discutidas no segundo capítulo tais como:

- a perda do grupo substituinte na posição *para* do anel B que origina um pico a m/z 261;
- a clivagem do anel ligado à posição β , que origina um fragmento a m/z 185, comum a todos os espectros;
- a clivagem do anel pirazólico;
- o pico a m/z 260, comum a quase todos os espectros e que pode ser devido a duas perdas sucessivas, $(M-1)^+$, seguida de $(M-R)^+$, onde R= grupo substituinte do anel ligado à posição β ;
- o pico a m/z 171, comum a todos os espectros e de intensidade relativa elevada, que pode ser devido a uma clivagem da ligação $C\alpha=C\beta$ do grupo estirilo (**Figura 50**). Nos espectros dos derivados (**167a,b,c**) e (**168a,b,e**), este pico a m/z 171 é o pico base;
- o pico a m/z 202 resultante da clivagem do grupo estirilo a partir do íon molecular.

No espectro de massa dos derivados (**167b**) e (**168b**) observam-se os sinais característicos do padrão isotópico de um composto que contém um átomo de cloro na sua estrutura.

Todos os 1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis apresentam vias de fragmentação similares à do (*Z*)-1-acetil-4-(4-cloroestiril)-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazol (**167b**) (**Esquema 97**), embora os valores de m/z dos fragmentos correspondentes sejam acrescidos das unidades de massa dos substituintes respectivos.



Esquema 97

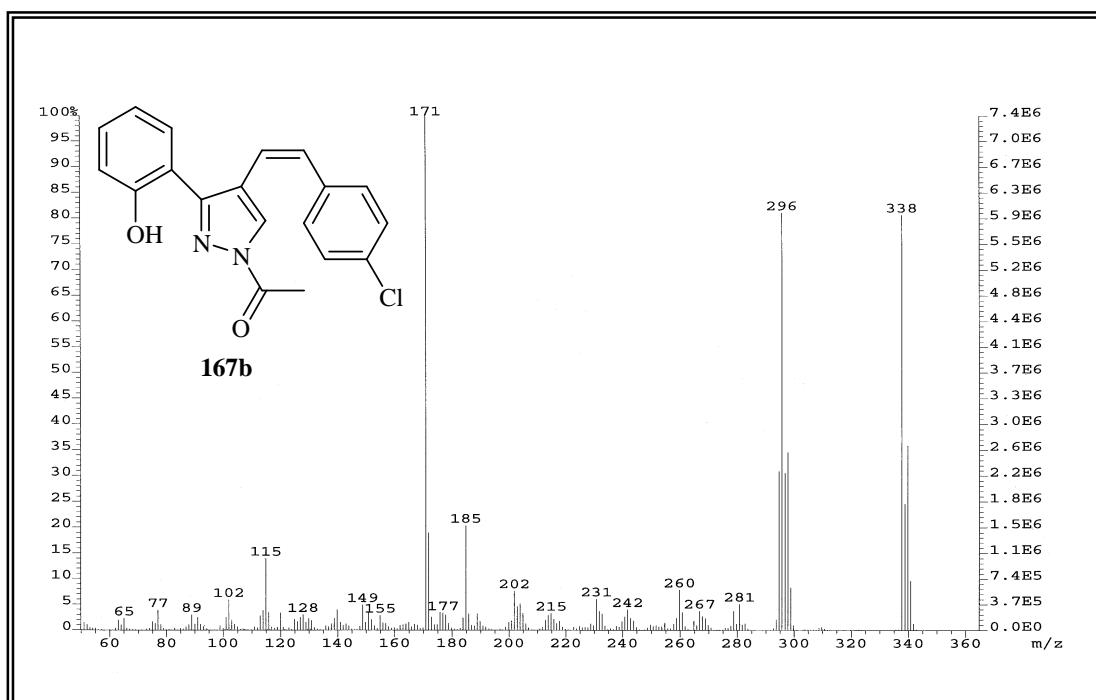


Figura 50 – Espectro de masa de impacto electrónico do *(Z)*-1-acetil-4-(4-cloroestiril)-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazol (**167b**).

3.2.2. Caracterização de (Z)- e (E)-1-acetil-3-(2-acetiloxifenil)-4-estiril-1H-pirazóis

Os espectros de massa de impacto electrónico dos pirazóis diacetilados (**169c**) e (**170a,b,d**) apresentam fragmentações muito semelhantes às dos pirazóis monoacetilados (**167c**) e (**168a,b,d**). A principal característica destes espectros é que os distingue dos espectros dos derivados (**167c**) e (**168a,b,d**) é a perda de dois fragmentos $(M-42)^+$, correspondentes à clivagem de dois grupos acetilo, ao passo que nos derivados (**167c**) e (**168a,b,d**) ocorre apenas a perda de um fragmento $(M-42)^+$. Nos espectros de massa dos pirazóis diacetilados o pico correspondente ao ião molecular é intenso. O pico base corresponde a fragmentos resultantes da clivagem de grupos acetilo.

3.2.3. Caracterização de 1-acetil-5-aril-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrol[3,4-g]-1H-indazóis

Os espectros de massa dos 1-acetil-5-aril-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrol[3,4-g]-1H-indazóis (**172a-e**) e (**174a-c**) apresentam um pico correspondente ao ião molecular intenso, o que reflecte a estabilidade destes cicloaductos nas condições em que são obtidos os espectros de massa de impacto electrónico. Como exemplo apresentamos o espectro de massa de impacto electrónico do cicloaducto (**174b**) (**Figura 51**). Além do pico do ião molecular, os outros fragmentos que originam picos com elevada intensidade relativa são devidos a fragmentações características destes compostos, tais como:

- a clivagem do anel da *N*-metilmaleimida que origina o fragmento $(B_1)^+$;
- a clivagem do grupo acetilo, dando origem ao ião $(M-C_2H_2O)^+$. Nos compostos (**174a**) e (**174b**) este ião é o pico base. Nos outros derivados apresenta uma intensidade relativa significativa, excepto no espectro do derivado (**172d**). A fragmentação dos cicloaductos (**172a-e**) e (**174a-c**) inicia-se com esta clivagem;
- a clivagem do tipo retro Diels-Alder (RDA), do anel saturado do cicloaducto dando origem ao pirazol acetilado precursor correspondente $(A_1)^+$ (**Esquema 98**). No espectro do derivado (**172c**) o pico resultante desta clivagem é o ião molecular;

- a clivagem do grupo acetilo a partir do ião (A_1^{+}) dando origem ao ião correspondente ao pirazol com o NH livre, fragmento que designamos por (A_2^{+}) (**Esquema 98**). Nos espectros dos derivados (**172a,d**) este fragmento é o pico base. A partir deste ião ocorrem fragmentações típicas destes pirazóis, que já foram discutidas anteriormente;
- a clivagem do grupo arilo da posição 5;
- o ião ($M-1$)⁺;
- os fragmentos a m/z 77 e a m/z 91 correspondentes aos iões $C_6H_5^+$ e $C_7H_7^+$, respectivamente.

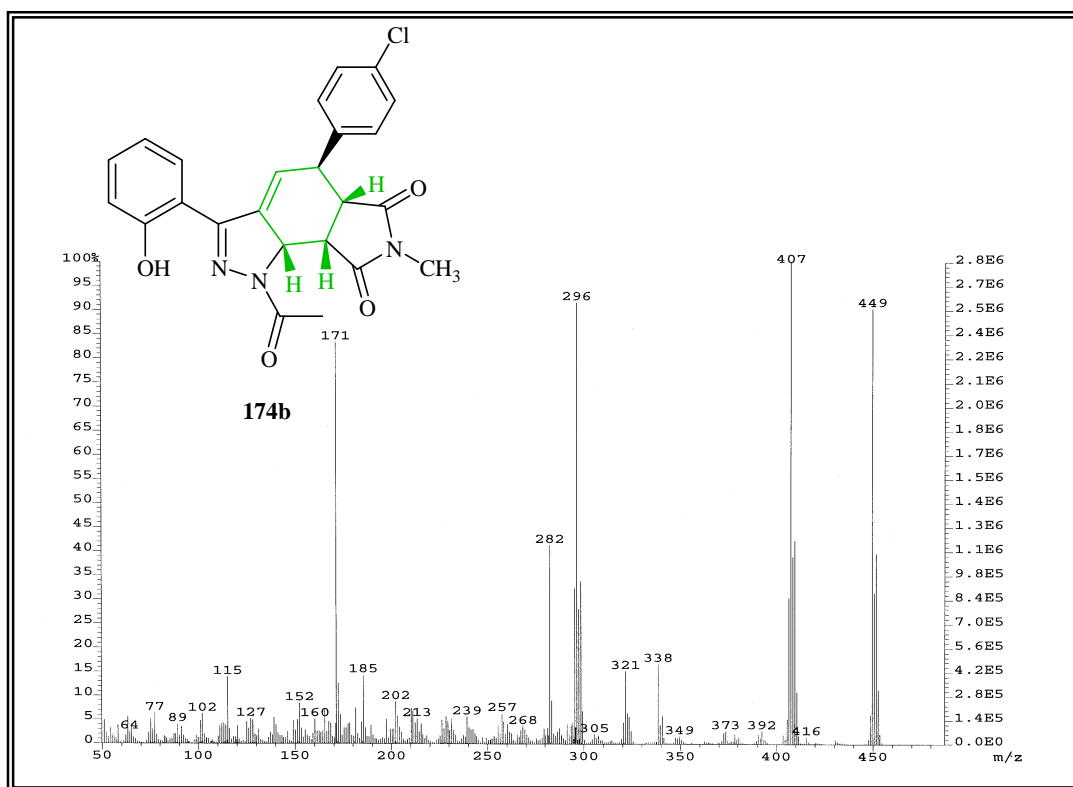
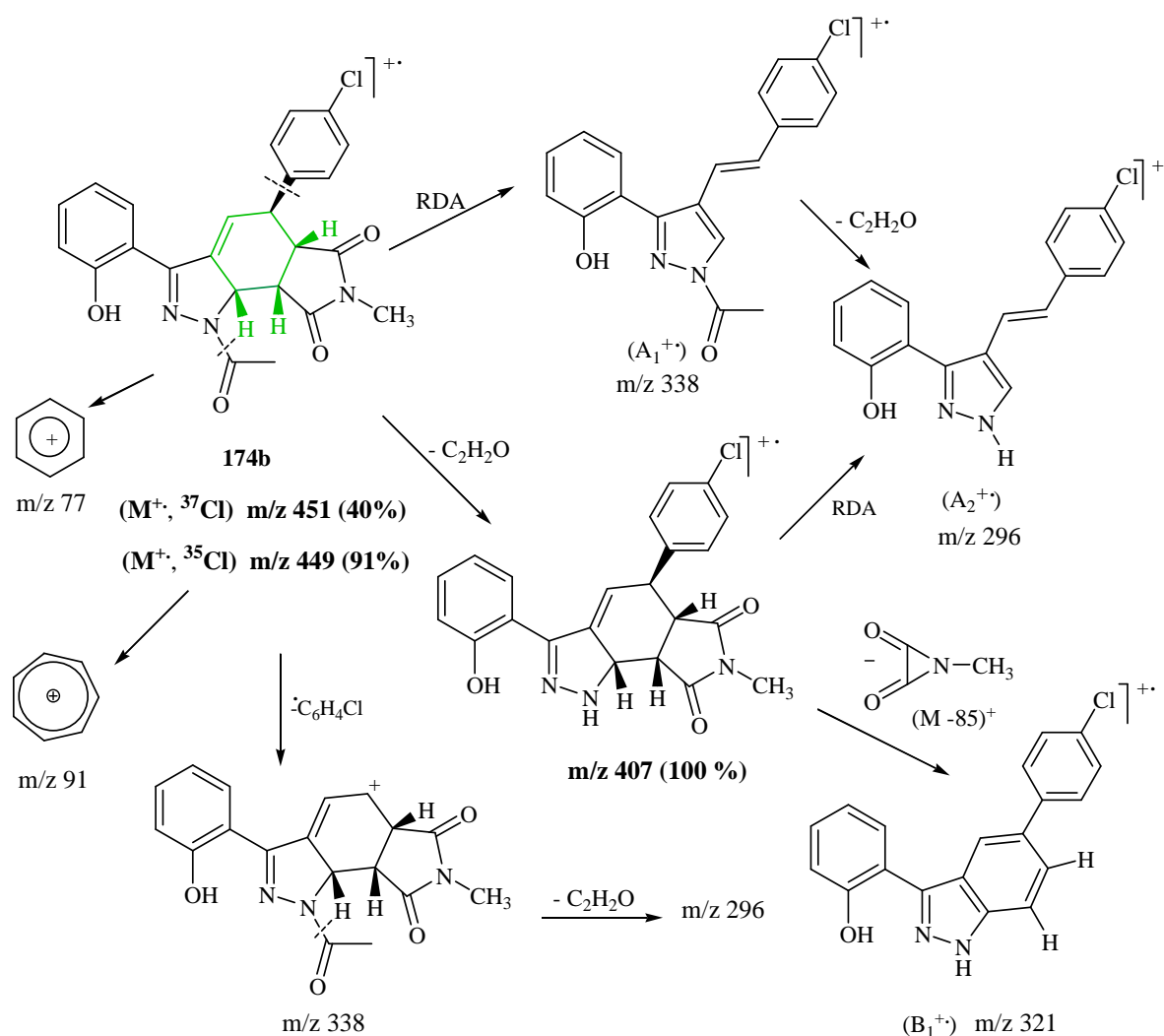


Figura 51 – Espectro de massa de impacto electrónico do 1-acetil-5-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrol[3,4-g]-1H-indazol (**174b**).

É interessante verificar que os espectros de massa dos 1-acetil-5-aryl-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrol[3,4-g]-1H-indazóis (**172a-e**) e (**174a-c**) apresentam um ião ($M+1$)⁺ com uma intensidade anormalmente elevada para ser devido à contribuição do isótopo ^{13}C . Este pico deve-se a uma

transferência de próton intermolecular que ocorre na fonte antes da ionização. Este comportamento é característico de compostos orgânicos polinitrogenados. O esquema 98 apresenta uma proposta da via de fragmentação dos cicloaductos (**172a-e**) e (**174a-c**), tomando como exemplo o composto (**174b**), cujo espectro de massa de impacto electrónico é o que está representado anteriormente na figura 51.



Esquema 98

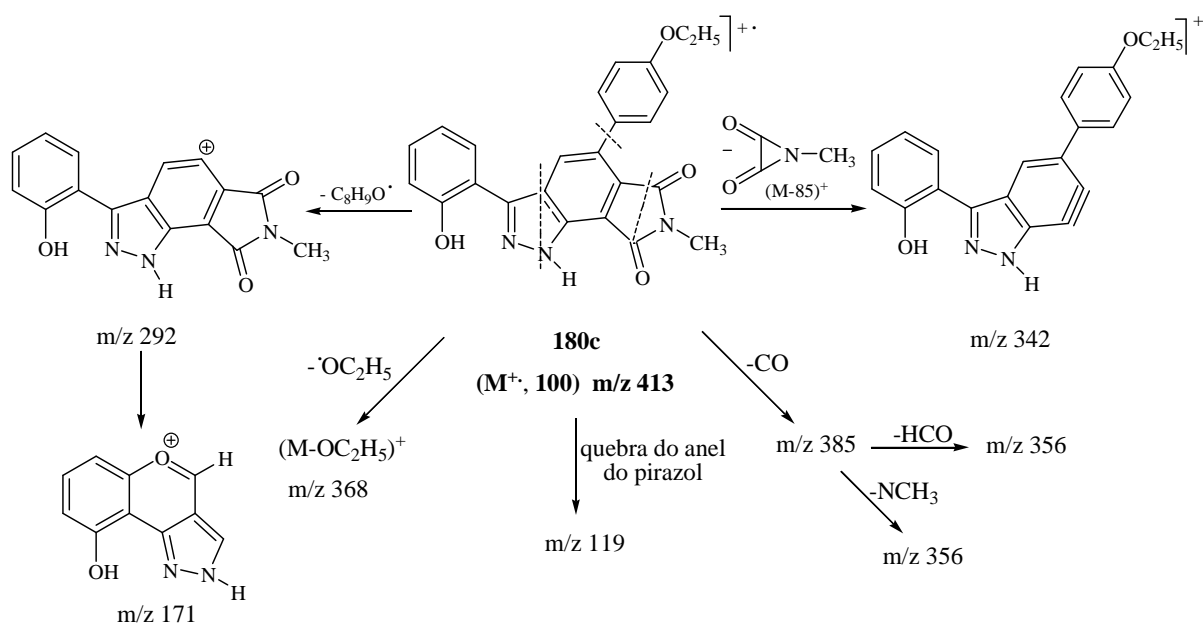
3.2.4. Caracterização de 5-aryl-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxopirrólo [3,4-g]-1H-indazóis

Os espectros de massa de impacto electrónico dos 1H-indazóis (**180a-e**) apresentam menos fragmentos do que os espectros dos compostos precursores tetra-hidroaromáticos.

Esta característica permite-nos distinguir os 1*H*-indazóis dos cicloaductos tetra-hidroaromáticos precursores, mas além disso é indicadora de uma maior estabilidade dos 1*H*-indazóis (**180a-e**) e o ião molecular é também o pico base. De facto, estes compostos apresentam uma estrutura totalmente conjugada e como tal muito estável, motivo pelo qual se observam poucos fragmentos nos espectros de massa de impacto electrónico. Os picos mais significativos que se detectam pela análise dos espectros de massa correspondem a fragmentos que resultam em geral das seguintes fragmentações:

- a clivagem do anel aromático ligado à posição 5;
- a clivagem do substituinte do anel aromático da posição 5;
- a eliminação do fragmento ($C_3H_3NO_2^+$) resultante da clivagem do anel da *N*-metilmaleimida;
- perda de CO, dando origem ao fragmento $(M-CO)^+$. Por exemplo no espectro de massa de impacto electrónico do derivado (**180c**) (**Figura 52**), este pico é correspondente ao fragmento a m/z 385; a perda de HCO ou de NCH_3 a partir deste ião origina o pico a m/z 356 no composto (**180c**) (**Esquema 99**);
- a clivagem do núcleo pirazol. No composto (**180c**) esta clivagem origina o pico a m/z 119.

O esquema 99 apresenta uma proposta da via de fragmentação dos 1*H*-indazóis (**180a-e**) em espectrometria de massa de impacto electrónico.



Esquema 99

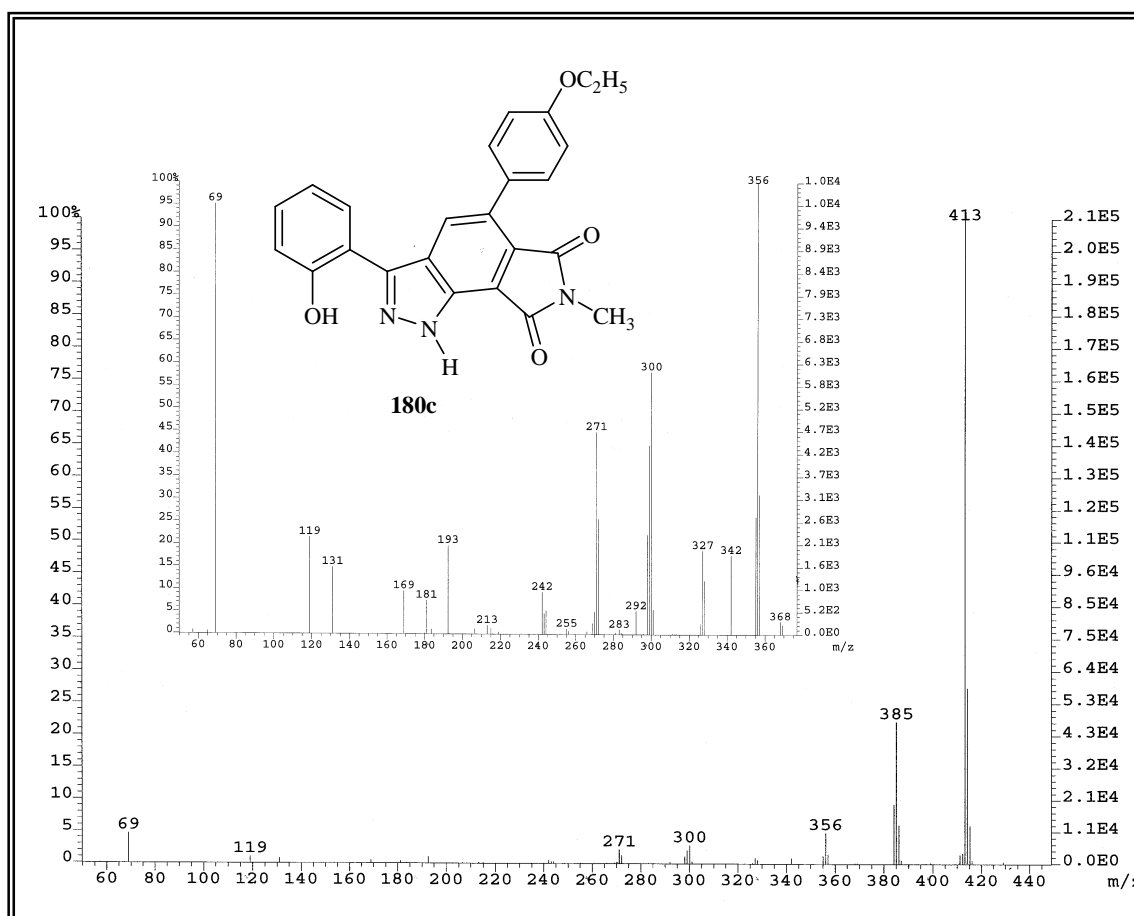


Figura 52 – Espectro de massa de impacto electrónico do 5-(4-etoxifenil)-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxopirroló[3,4-*g*]-1*H*-indazol (**180c**).

4. Procedimento experimental

4.1. Reagentes, solventes, sílicas e equipamento utilizados

- A descrição dos reagentes e equipamento utilizados neste capítulo é similar à descrição feita no primeiro capítulo.
- Os espectros de massa de FAB⁺ foram obtidos num espectrómetro VG Autospec Q usando como matriz o álcool 3-nitrobenzílico (NBA).
- Os espectros de massa de MALDI TOF/TOF foram efectuados num espectrómetro 4800 MALDI TOF/TOF Analyzer, MDS Sciex (Applied Biosystems), usando o ácido α -ciano-4-hidroxicinâmico como matriz.
- Os espectros de massa de Electrospray foram efectuados num espectrómetro micromass Q-TOF-2TH.

No Anexo 3 (página 269) são apresentadas as estruturas dos compostos cuja caracterização estrutural é apresentada neste capítulo.

4.2. Acetilação de (Z)- e (E)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis

A uma solução do 4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol apropriado (**82a,e,i**) ou (**83a,e,i,m,q**) (0,76 mmol) em piridina seca (20 ml) adicionou-se a quantidade adequada de cloreto de acetilo (ver tabelas 22 e 23, página 191). A mistura reaccional permaneceu em agitação à temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto durante o tempo necessário até se observar o desaparecimento do reagente de partida (ver tabelas 22 e 23, página 191). Ao terminar a reacção verteu-se a mistura reaccional sobre água e gelo e acidificou-se a pH 2 usando uma solução de ácido clorídrico a 20%. Extraiu-se a fase orgânica com clorofórmio e esta foi seca através de sulfato de sódio anidro e concentrada com auxílio do evaporador rotativo. A fase orgânica foi purificada por cromatografia em camada fina usando diclorometano como eluente. O composto puro foi cristalizado em etanol. Deste modo, foram obtidos os 1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis (**167a-c**) e (**168a-e**) em bons rendimentos.

(Z)-1-Acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (167a); (59%), sólido branco (cristalizado em etanol); **p.f.** 151-153°C.

RMN de ^1H : δ = 2,71 (s, 3H, 1-COCH₃); 6,48 (dd, 1H, J 11,9 e 1,2 Hz, H- α); 6,81 (d, 1H, J 11,9 Hz, H- β); 6,96 (ddd, 1H, J 7,9; 7,5 e 1,2 Hz, H-5'); 7,09 (dd, 1H, J 8,2 e 1,2 Hz, H-3'); 7,21-7,39 (m, 5H, H-2'',3'',4',5'',6''); 7,33 (tt, 1H, J 7,8 e 1,6 Hz, H-4''); 7,91 (dd, 1H, J 7,9 e 1,6 Hz, H-6'); 8,00 (d, 1H, J 1,2 Hz, H-5); 10,26 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 21,6 (1-COCH₃); 115,9 (C-1'); 117,2 (C-3'); 119,2 (C- α); 119,6 (C-5'); 120,4 (C-4); 127,6 (C-5); 128,3 (C-4''); 128,5 (C-2'',6'',3'',5''); 128,7 (C-6'); 130,9 (C-4'); 133,7 (C- β); 136,0 (C-1''); 153,2 (C-3); 156,3 (C-2'); 167,9 (1-COCH₃).

EM (MALDI TOF/TOF) m/z (int. rel.): 304,3 [(M + H)⁺, 23].

Análise elementar: Calculado para (C₁₉H₁₆N₂O₂; Mr = 304,343): C 74,98; H 5,30; N 9,20; Encontrado: C 74,76; H 5,38; N 8,97%.

(Z)-1-Acetil-4-(4-cloroestiril)-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (167b); (62%), sólido branco (cristalizado em etanol); **p.f.** 142-144°C.

RMN de ^1H : δ = 2,72 (s, 3H, 1-COCH₃); 6,50 (dd, 1H, J 11,9 e 1,1 Hz, H- α); 6,75 (d, 1H, J 11,9 Hz, H- β); 6,95 (ddd, 1H, J 7,2; 7,9 e 1,2 Hz, H-5'); 7,09 (dd, 1H, J 8,3 e 1,2 Hz, H-3'); 7,17-7,23 (m, 4H, H-2'',3'',5'',6''); 7,33 (ddd, 1H, J 7,2; 8,3 e 1,6 Hz, H-4''); 7,87 (dd, 1H, J 7,9 e 1,6 Hz, H-6'); 8,00 (d, 1H, J 1,1 Hz, H-5); 10,23 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 21,6 (1-COCH₃); 115,7 (C-1'); 117,3 (C-3'); 119,6 (C-5'); 119,9 (C- α); 120,0 (C-4); 127,6 (C-5); 128,7 (C-2'',6''); 128,9 (C-6'); 129,8 (C-3'',5''); 131,0 (C-4'); 132,4 (C- β); 133,5 (C-4''); 134,4 (C-1''); 153,1 (C-3); 156,3 (C-2'); 167,8 (1-COCH₃).

EM (IE) m/z (int. rel.): 340 [(M⁺, ³⁷Cl), 31]; 338 [(M⁺, ³⁵Cl), 69]; 298 (32); 296 [(M-C₂H₂O)⁺, 71]; 281 (5); 267 (4); 260 (8); 242 (4); 231 (7); 215 (4); 202 [(M-C₈H₅Cl)⁺, 8]; 185 (22); 177 (4); 171 (100); 163 (2); 155 (4); 149 (6); 128 (4); 115 (17); 102 (8); 89 (5); 77 (7); 65 (4).

Análise elementar: Calculado para (C₁₉H₁₅ClN₂O₂; Mr = 338,788): C 67,36; H 4,46; N 8,27; Encontrado: C 67,15; H 4,37; N 7,98%.

(Z)-1-Acetil-4-(4-etoxiestiril)-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (167c); (70%), sólido branco (cristalizado em etanol); **p.f.** 132-133°C.

RMN de ^1H : δ = 1,39 (t, 3H, J 7,0 Hz, 4''-OCH $\underline{2}$ CH $\underline{3}$); 2,72 (s, 3H, 1-COCH $\underline{3}$); 4,00 (q, 2H, J 7,0 Hz, 4''-OCH $\underline{2}$ CH $\underline{3}$); 6,35 (dd, 1H, J 11,8 e 1,2 Hz, H- α); 6,73 (d, 1H, J 11,8 Hz, H- β); 6,75 (d, 2H, J 8,7 Hz, H-3'',5''); 6,94 (ddd, 1H, J 7,9; 7,2 e 1,2 Hz, H-5'); 7,08 (dd, 1H, J 7,9 e 1,2 Hz, H-3'); 7,19 (d, 2H, J 8,7 Hz, H-2'',6''); 7,32 (ddd, 1H, J 7,9; 7,2 e 1,6 Hz, H-4'); 7,94 (dd, 1H, J 7,9 e 1,6 Hz, H-6'); 8,06 (d, 1H, J 1,2 Hz, H-5); 10,32 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 14,8 (4''-OCH $\underline{2}$ CH $\underline{3}$); 21,6 (1-COCH $\underline{3}$); 63,4 (4''-OCH $\underline{2}$ CH $\underline{3}$); 114,4 (C-3'',5''); 116,0 (C-1'); 117,16 (C-3'); 117,18 (C- α); 119,5 (C-5'); 120,7 (C-4); 127,6 (C-5); 128,3 (C-1''); 128,7 (C-6'); 129,9 (C-2'',6''); 130,8 (C-4'); 133,3 (C- β); 153,2 (C-3); 156,3 (C-2'); 158,5 (C-4''); 167,8 (1-COCH $\underline{3}$).

EM (IE) m/z (int. rel.): 348 (M^+ , 100); 334 [(M-CH $\underline{2}$) $^+$, 1]; 320 [(M-C $\underline{2}$ H $\underline{4}$) $^+$, 2]; 306 [(M-C $\underline{2}$ H $\underline{2}$ O) $^+$, 73]; 291 (3); 277 [((M-C $\underline{2}$ H $\underline{2}$ O)-C $\underline{2}$ H $\underline{5}$) $^+$, 27]; 260 (3); 247 (6); 232 (4); 205 (4); 185 (8); 177 (2); 171 (59); 155 (5); 139 (3); 131 (7); 115 (8); 102 (7); 91 (4); 77 (8); 65 (5).

Análise elementar: Calculado para (C $\underline{21}$ H $\underline{20}$ N $\underline{2}$ O $\underline{3}$; Mr =348,395): C 72,40; H 5,79; N 8,04; Encontrado: C 72,21; H 5,75; N 7,65%.

(E)-1-Acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (168a); (75%), sólido branco (cristalizado em etanol); **p.f.** 124-126°C.

RMN de ^1H : δ = 2,75 (s, 3H, 1-COCH $\underline{3}$); 6,98 (ddd, 1H, J 7,5; 7,7 e 1,3 Hz, H-5'); 6,98 (d, 1H, J 16,8 Hz, H- β); 7,07 (dd, 1H, J 16,8 e 0,4 Hz, H- α); 7,11 (dd, 1H, J 8,2 e 1,3 Hz, H-3'); 7,28–7,34 (m, 2H, H-4',4''); 7,39 (dt, 2H, J 7,0 e 7,5 Hz, H-3'',5''); 7,49 (dd, 2H, J 7,0 e 1,6 Hz, H-2'',6''); 7,66 (dd, 1H, J 7,7 e 1,6 Hz, H-6'); 8,47 (s, 1H, H-5); 9,87 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 21,6 (1-COCH $\underline{3}$); 115,9 (C-1'); 117,3 (C- α ,3'); 119,8 (C-5'); 123,2 (C-4); 126,1 (C-5); 126,6 (C-2'',6''); 128,3 (C-4''); 128,85 (C-3'',5''); 128,99 (C-6'); 130,9 (C-4'); 132,7 (C- β); 136,5 (C-1''); 152,5 (C-3); 156,1 (C-2'); 168,1 (1-COCH $\underline{3}$).

EM (IE) m/z (int. rel.): 304 (M^+ , 80); 262 [(M-C $\underline{2}$ H $\underline{2}$ O) $^+$, 73]; 245 (5); 233 (5); 216 (4); 202 [(M-C $\underline{8}$ H $\underline{6}$) $^+$, 6]; 191 (2); 185 [(M-C $\underline{7}$ H $\underline{5}$ NO) $^+$, 21]; 178 (4); 171 (100); 155 (3); 140 (4); 128 (5); 115 (23); 102 (6); 89 (5); 77 (C $\underline{6}$ H $\underline{5}$) $^+$, 8); 65 (4).

Análise elementar: Calculado para (C $\underline{19}$ H $\underline{16}$ N $\underline{2}$ O $\underline{2}$; Mr =304,349): C 74,98; H 5,30; N 9,20; Encontrado: C 75,01; H 5,26; N 9,05%.

(E)-1-Acetil-4-(4-cloroestiril)-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (168b); (77%), sólido branco (cristalizado em etanol); **p.f.** 160-161°C.

RMN de ^1H : δ = 2,76 (s, 3H, 1-COCH₃); 6,94 (d, 1H, J 16,1 Hz, H- β); 6,96-7,02 (m, 1H, H-5'); 7,04 (dd, 1H, J 16,1 e 0,7 Hz, H- α); 7,12 (dd, 1H, J 8,3 e 1,1 Hz, H-3'); 7,32-7,38 (m, 1H, H-4'); 7,36 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-3'',5''); 7,42 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-2'',6''); 7,62 (dd, 1H, J 7,8 e 1,6 Hz, H-6'); 8,47 (d, 1H, J 0,7 Hz, H-5); 9,82 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 21,6 (1-COCH₃); 115,9 (C-1'); 117,4 (C-3'); 117,9 (C- α); 119,8 (C-5'); 122,9 (C-4); 126,2 (C-5); 127,8 (C-2'',6''); 128,9 (C-6'); 129,0 (C-3'',5''); 130,9 (C-4'); 131,3 (C- β); 133,9 (C-4''); 135,0 (C-1''); 152,4 (C-3); 156,0 (C-2'); 168,1 (1-COCH₃).

EM (IE) m/z (int. rel.): 340 [(M⁺, ^{37}Cl), 36]; 338 [(M⁺, ^{35}Cl), 81]; 298 (35); 296 [(M-C₂H₂O)⁺, 81]; 281 (5); 267 (4); 260 (8); 242 (4); 231 (6); 215 (4); 202 [(M-C₈H₅Cl)⁺, 8]; 185 (20); 177 (4); 171 (100); 155 (3); 149 (5); 128 (3); 115 (14); 102 (6); 89 (3); 77 (4); 65 (2).

Análise elementar: Calculado para (C₁₉H₁₅ClN₂O₂; Mr = 338,788): C 67,36; H 4,46; N 8,27; Encontrado: C 67,88; H 4,73; N 8,30%.

(E)-1-Acetil-4-(4-etoxiestiril)-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (168c); (72%), sólido branco (cristalizado em etanol); **p.f.** 138-139°C.

RMN de ^1H : δ = 1,44 (t, 3H, J 7,0 Hz, 4''-OCH₂CH₃); 2,75 (s, 3H, 1-COCH₃); 4,07 (q, 2H, J 7,0 Hz, 4''-OCH₂CH₃); 6,89 (d, 1H, J 16,4 Hz, H- β); 6,91 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-3'',5''); 6,95 (d, 1H, J 16,4 Hz, H- α); 6,98 (ddd, 1H, J 7,4; 7,7 e 1,2 Hz, H-5'); 7,10 (dd, 1H, J 8,3 e 1,2 Hz, H-3'); 7,34 (ddd, 1H, J 8,3; 7,4 e 1,6 Hz, H-4'); 7,42 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-2'',6''); 7,68 (dd, 1H, J 7,7 e 1,6 Hz, H-6'); 8,43 (s, 1H, H-5); 9,91 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 14,8 (4''-OCH₂CH₃); 21,6 (1-COCH₃); 63,5 (4''-OCH₂CH₃); 114,7 (C-3'',5''); 114,9 (C- α); 116,0 (C-1'); 117,2 (C-3'); 119,7 (C-5'); 123,5 (C-4); 125,7 (C-5); 127,9 (C-2'',6''); 128,9 (C-6'); 129,1 (C-1''); 130,8 (C-4'); 132,3 (C- β); 152,3 (C-3); 156,0 (C-2'); 159,1 (C-4''); 168,1 (1-COCH₃).

EM (IE) m/z (int. rel.): 349 (M⁺, 75); 319 [(M-C₂H₅)⁺, 5]; 307 [(M-C₂H₂O)⁺, 91]; 290 (12); 277 (4); 260 (31); 247 (8); 244 (2); 231 (5); 214 (3); 202 (6); 185 (19); 171 (100); 155 (2); 140 (3); 115 (8); 102 (4); 91 (11); 77 (4); 65 (3).

Análise elementar: Calculado para (C₂₁H₂₀N₂O₃; Mr= 348,395): C 72,40; H 5,79; N 8,04; Encontrado: C 72,20; H 6,14; N 7,68%.

(E)-1-Acetil-3-(2-hidroxifenil)-4-(4-nitroestiril)-1H-pirazol (168d); (45%), sólido amarelo (cristalizado em etanol); **p.f.** 178-180°C.

RMN de ¹H: δ = 2,78 (s, 3H, 1-COCH₃); 7,02 (ddd, 1H, *J* 7,5; 7,7 e 1,1 Hz, H-5'); 7,05 (d, 1H, *J* 16,0 Hz, H-β); 7,13 (dd, 1H, *J* 8,1 e 1,1 Hz, H-3'); 7,25 (dd, 1H, *J* 16,0 e 0,6 Hz, H-α); 7,38 (ddd, 1H, *J* 8,1; 7,5 e 1,6 Hz, H-4'); 7,57 (dd, 1H, *J* 7,7 e 1,6 Hz, H-6'); 7,62 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-2'',6''); 8,25 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-3'',5''); 8,55 (d, 1H, *J* 0,6 Hz, H-5); 9,66 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ¹³C: δ = 21,6 (1-COCH₃); 115,7 (C-1'); 117,5 (C-3'); 119,9 (C-5'); 121,9 (C-α); 122,2 (C-4); 124,3 (C-3'',5''); 126,6 (C-5); 127,0 (C-2'',6''); 128,8 (C-6'); 130,1 (C-β); 131,2 (C-4'); 142,8 (C-1''); 147,2 (C-4''); 152,5 (C-3); 156,0 (C-2'); 168,1 (1-COCH₃).

EM (IE) m/z (int. rel.): 349 (M⁺, 86); 319 [(M-NO)⁺, 4]; 307 [(M-C₂H₂O)⁺, 100]; 290 (21); 278 (4); 260 (43); 242 (3); 231 (8); 214 (4); 202 (9); 185 (30); 171 (98); 163 (1); 155 (4); 140 (5); 115 (13); 102 (6); 91 (3); 89 (4); 77 (5); 65 (4).

Análise elementar: Calculado para (C₁₉H₁₅N₃O₄; Mr = 349,340): C 65,32; H 4,33; N 12,03; Encontrado: C 64,97; H 4,23; N 11,86%.

(E)-1-Acetil-3-(2-hidroxifenil)-4-(4-trifluorometilestiril)-1H-pirazol (168e); (60%), sólido branco (cristalizado em etanol); **p.f.** 164-166°C.

RMN de ¹H: δ = 2,77 (s, 3H, 1-COCH₃); 7,00 (ddd, 1H, *J* 7,8; 7,4 e 1,1 Hz, H-5'); 7,02 (d, 1H, *J* 16,3 Hz, H-β); 7,13 (dd, 1H, *J* 8,0 e 1,1 Hz, H-3'); 7,17 (d, 1H, *J* 16,3 Hz, H-α); 7,36 (ddd, 1H, *J* 8,0; 7,8 e 1,7 Hz, H-4'); 7,58 (d, 2H, *J* 8,2 Hz, H-2'',6''); 7,60 (dd, 1H, *J* 7,4 e 1,7 Hz, H-6'); 7,64 (d, 2H, *J* 8,2 Hz, H-3'',5''); 8,51 (s, 1H, H-5); 9,76 (s, 1H, 2'-OH);

RMN de ¹³C: δ = 21,6 (1-COCH₃); 115,8 (C-1'); 117,4 (C-3'); 119,8 (C-5'); 119,9 (C-α); 122,5 (C-4); 123,6 (q, *J* 273,5 Hz, 4''-CF₃); 125,8 (q, *J* 3,8 Hz, C-3'',5''); 126,7 (C-5); 128,9 (C-2'',6''); 129,9 (q, *J* 32,4 Hz, C-4''); 130,1 (C-6'); 131,0 (C-4',β); 139,9 (C-1''); 152,5 (C-3); 156,0 (C-2'); 168,1 (1-COCH₃).

EM (IE) m/z (int. rel.): 372 (M⁺, 66); 353 [(M-F)⁺, 8]; 330 [(M-C₂H₂O)⁺, 73]; 315 (3); 301 (4); 275 (2); 260 (2); 231 (3); 215 (2); 202 (5); 185 (24); 171 (100); 164 (2); 151 (3);

133 (3); 115 (10); 102 (5); 91 (3); 77 (5).

Análise elementar: Calculado para (C₂₀H₁₅F₃N₂O₂; Mr = 372,341): C 64,51; H 4,06; N 7,52; Encontrado: C 64,89; H 4,18; N 7,25 %.

(Z)-1-Acetil-3-(2-acetiloxifenil)-4-(4-etoxiestiril)-1H-pirazol (169c); (92%), óleo amarelo.

RMN de ¹H: δ = 1,43 (t, 3H, *J* 7,0 Hz, 4''-OCH₂CH₃); 2,20 (s, 3H, OCOCH₃); 2,68 (s, 3H, NCOCH₃); 4,04 (q, 2H, *J* 7,0 Hz, 4''-OCH₂CH₃); 6,03 (dd, 1H, *J* 12,1 e 0,7 Hz, H-α); 6,52 (d, 1H, *J* 12,1 Hz, H-β); 6,81 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-3'',5''); 7,22 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-2'',6''); 7,22 (dd, 1H, *J* 7,8 e 1,1 Hz, H-3'); 7,31 (dt, 1H, *J* 7,6 e 1,1 Hz, H-5'); 7,46 (ddd, 1H, *J* 7,6; 7,8 e 1,7 Hz, H-4'); 7,56 (dd, 1H, *J* 7,6 e 1,7 Hz, H-6'); 8,12 (d, 1H, *J* 0,7 Hz, H-5);

RMN de ¹³C: δ = 14,8 (4''-OCH₂CH₃); 21,1 (s, 3H, OCOCH₃); 21,6 (s, 3H, NCOCH₃); 63,4 (4''-OCH₂CH₃); 114,5 (C-3'',5''); 117,2 (C-α); 121,0 (C-4); 123,1 (C-3'); 124,6 (C-1'); 125,96 (C-5'); 126,04 (C-5); 129,0 (C-1''); 129,4 (C-2'',6''); 130,2 (C-4'); 131,4 (C-6'); 131,6 (C-β); 148,4 (C-2'); 152,5 (C-3); 158,4 (C-4''); 169,1 (OCOCH₃); 169,2 (NCOCH₃).

EM (IE) m/z (int. rel.): 390 (M⁺, 16); 348 [(M-C₂H₂O)⁺, 100]; 319 [(M-C₂H₅)⁺, 1]; 306 [(M-2 x C₂H₂O)⁺, 99]; 291 (3); 277 (42); 260 (3); 247 (8); 229 [(M-C₇H₅NO)⁺, 1]; 222 (3); 205 (4); 185 (8); 171 (69); 155 (5); 139 (3); 131 (7); 115 (7); 102 (5); 89 (2); 77 (6); 65 (3).

(E)-1-Acetil-3-(2-acetiloxifenil)-4-estiril-1H-pirazol (170a); (79%), óleo amarelo claro.

RMN de ¹H: δ = 2,07 (s, 3H, OCOCH₃); 2,71 (s, 3H, NCOCH₃); 6,72 (d, 1H, *J* 16,4 Hz, H-α); 6,93 (d, 1H, *J* 16,4 Hz, H-β); 7,21–7,23 (m, 1H, H-4''); 7,26 (dd, 1H, *J* 8,0 e 1,0 Hz, H-3'); 7,30 (t, 2H, *J* 7,3 e 7,6 Hz, H-3'',5''); 7,34–7,38 (m, 1H, H-5'); 7,37 (d, 1H, *J* 7,3 Hz, H-2'',6''); 7,49 (ddd, 1H, *J* 7,7; 8,0 e 1,7 Hz, H-4'); 7,57 (dd, 1H, *J* 7,5 e 1,7 Hz, H-6'); 8,49 (s, 1H, H-5).

RMN de ¹³C: δ = 20,8 (OCOCH₃); 21,4 (NCOCH₃); 116,9 (C-α); 123,1 (C-3'); 123,2 (C-4); 124,1 (C-5); 124,7 (C-1'); 126,1 (C-5'); 126,2 (C-2'',6''); 127,8 (C-4''); 128,5 (C-3'',5''); 130,2 (C-4'); 130,7 (C-β); 131,3 (C-6'); 136,5 (C-1''); 148,4 (C-2'); 151,3 (C-3); 168,9 (OCOCH₃); 169,2 (NCOCH₃).

EM (ES⁺) m/z (int. rel.): 369,1 [(M+Na⁺), 37].

(E)-1-Acetil-3-(2-acetiloxifenil)-4-(4-cloroestiril)-1H-pirazol (170b); (80%),
sólido amarelo claro (cristalizado em etanol); **p.f.** 124–126°C.

RMN de ¹H: δ = 2,08 (s, 3H, OCOCH_3); 2,74 (s, 3H, NCOCH_3); 6,69 (dd, 1H, J 16,6 e 0,5 Hz, H- α); 6,87 (d, 1H, J 16,6 Hz, H- β); 7,27 – 7,33 (m, 4H, H-2'',3'',5'',6''); 7,34 (dd, 1H, J 7,7 e 1,2 Hz, H-3'); 7,38 (ddd, 1H, J 7,2; 7,6 e 1,2 Hz, H-5'); 7,52 (ddd, 1H, J 7,2; 7,7 e 1,8 Hz, H-4'); 7,57 (dd, 1H, J 7,6 e 1,8 Hz, H-6'); 8,49 (s, 1H, H-5).

RMN de ¹³C: δ = 21,0 (OCOCH_3); 21,6 (NCOCH_3); 117,7 (C- α); 123,1 (C-4); 123,2 (C-3'); 124,3 (C-5); 124,7 (C-1'); 126,3 (C-5'); 127,5 (C-2'',6''); 128,9 (C-3'',5''); 129,5 (C- β); 130,5 (C-4'); 131,4 (C-6'); 133,5 (C-4''); 135,1 (C-1''); 148,6 (C-3); 151,5 (C-2'); 169,1 (OCOCH_3); 169,4 (NCOCH_3).

EM (ES⁺) m/z (int. rel.): 403,1 [(M+Na⁺), 100]; 381,1 [(M+H⁺), 5].

Análise elementar: Calculado para (C₂₁H₁₇ClN₂O₃; Mr = 380,824): C 66,23; H 4,50; N 7,36; Encontrado: C 66,21; H 4,66; N 7,26%.

(E)-1-Acetil-3-(2-acetiloxifenil)-4-(4-nitroestiril)-1H-pirazol (170d); (92%),
sólido amarelo (cristalizado em etanol); **p.f.** 171-174°C.

RMN de ¹H: δ = 2,08 (s, 3H, OCOCH_3); 2,75 (s, 3H, NCOCH_3); 6,90 (d, 1H, J 16,5 Hz, H- α); 6,97 (d, 1H, J 16,5 Hz, H- β); 7,29 (dd, 1H, J 8,0 e 0,6 Hz, H-3'); 7,40 (ddd, 1H, J 7,5; 7,8 e 0,6 Hz, H-5'); 7,51 (d, 2H, J 8,9 Hz, H-3'',5''); 7,55 (ddd, 1H, J 7,5; 8,0 e 1,7 Hz, H-4'); 7,57 (dd, 1H, J 7,8 e 1,7 Hz, H-6'); 8,18 (d, 2H, J 8,9 Hz, H-2'',6''); 8,56 (s, 1H, H-5).

RMN de ¹³C: δ = 21,0 (OCOCH_3); 21,6 (NCOCH_3); 121,8 (C- α); 122,4 (C-4); 123,3 (C-3'); 124,2 (C-3'',5''); 124,6 (C-1'); 125,1 (C-5); 126,4 (C-5'); 126,8 (C-2'',6''); 128,3 (C- β); 130,7 (C-4'); 131,4 (C-6'); 143,1 (C-1''); 146,9 (C-4''); 148,6 (C-2'); 151,6 (C-3); 169,0 (OCOCH_3); 169,4 (NCOCH_3).

EM (IE) m/z (int. rel.): 391 (M⁺, 57); 361 [(M-NO)⁺, 2]; 349 [(M-C₂H₂O)⁺, 73]; 333 (1); 319 (2); 307 (100); 290 (16); 277 (49); 260 (33); 242 (2); 231 (5); 214 (2); 202 (6); 185 (16); 171 (75); 155 (2); 140 (2); 115 (6); 102 (2); 91 (2); 77 (2).

Análise elementar: Calculado para (C₂₁H₁₇N₃O₅; Mr = 391,377): C 64,45; H 4,38; N 10,74; Encontrado: C 64,85; H 4,50; N 10,80%.

4.3. Síntese de 1-acetil-5-aril-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrol[3,4-g]-1H-indazóis

A mistura de 1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (**167a-c**) e (**168a-e**) devidamente substituído (0,16 mmol) com *N*-metilmaleimida (0,11 g; 0,96 mmol) e sem solvente, foi irradiada à pressão atmosférica num reactor microondas (Ethos Synth Microwave Labstation da Milestone) durante 40 minutos (T₁=0°C; T₂=170°C; P_{máx}= 802 W). Após este período a mistura reaccional foi dissolvida em clorofórmio destilado e purificada através de cromatografia em camada fina usando como eluente uma mistura de clorofórmio/acetato de etilo (8:2). Após a evaporação do solvente o resíduo obtido foi cristalizado em etanol, obtendo-se o 1-acetil-4-aril-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrol[3,4-g]-1H-indazol pretendido (**172a-e**) ou (**174a-c**) em bom rendimento.

1-Acetil-5-fenil-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrol[3,4-g]-1H-indazol (172a); (88%), sólido branco (cristalizado em etanol), p.f. 227-229°C.

RMN de ¹H: δ = 2,54 (s, 3H, 1-COCH₃); 2,76 (s, 3H, 7-NCH₃); 3,42 (dd, 1H, *J* 7,1 e 7,9 Hz, H-5a); 3,59 (ddd, 1H, *J* 7,1; 4,0 e 3,6 Hz, H-5); 4,48 (dd, 1H, *J* 7,2 e 7,9 Hz, H-8a); 4,98 (ddd, 1H, *J* 7,2; 3,6 e 3,7 Hz, H-8b); 6,94-7,00 (m, 1H, H-5'); 6,99 (dd, 1H, *J* 4,0 e 3,7 Hz, H-4); 7,11 (dd, 1H, *J* 8,3 e 1,1 Hz, H-3'); 7,26 (d, 2H, *J* 8,5 Hz, H-2'',6''); 7,31-7,49 (m, 1H, H-4'); 7,38-7,42 (m, 1H, H-4''); 7,42 (t, 1H, *J* 8,5 Hz, H-3'',5''); 7,65 (dd, 1H, *J* 7,9 e 1,6 Hz, H-6'); 9,80 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ¹³C: δ = 21,5 (1-COCH₃); 25,0 (7-NCH₃); 40,6 (C-8a); 42,0 (C-5a); 45,0 (C-5); 57,6 (C-8b); 114,4 (C-1'); 117,7 (C-3'); 119,7 (C-5'); 125,6 (C-4); 127,5 (C-6'); 127,9 (C-4''); 128,6 (C-3'',5''); 128,8 (C-2'',6''); 131,9 (C-4'); 137,2 (C-1''); 138,0 (C-3a); 149,2 (C-3); 157,1 (C-2'); 168,6 (1-COCH₃); 173,4 (C-6); 174,4 (C-8).

EM (IE) m/z (int. rel.): 415 (M^+ , 70); 373 [$(M-C_2H_2O)^+$, 42]; 319 (4); 304 (47); 286 (15); 262 (100); 247 (3); 231 (4); 202 (7); 194 (2); 185 (16); 171 (91); 149 (14); 128 (8); 115 (19); 91 (40); 83 (66); 69 (11); 57 (17).

Análise elementar: Calculado para $(C_{24}H_{21}N_3O_4; Mr = 415,441)$: C 69,39; H 5,10; N 10,11; Encontrado: C 68,98; H 4,92; N 10,39%.

1-Acetil-5-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirroló[3,4-g]-1H-indazol (172b); (68%), sólido branco (cristalizado em etanol), **p.f.** 209-210°C.

RMN de 1H : $\delta = 2,54$ (s, 3H, 1-COCH₃); 2,76 (s, 3H, 7-NCH₃); 3,39 (dd, 1H, J 6,9 e 8,0 Hz, H-5a); 3,59 (ddd, 1H, J 6,9; 4,0 e 3,4 Hz, H-5); 4,48 (dd, 1H, J 8,0 e 7,1 Hz, H-8a); 4,97 (ddd, 1H, J 7,1; 3,9 e 3,4 Hz, H-8b); 6,90 (dd, 1H, J 4,0 e 3,9 Hz, H-4); 6,98 (ddd, 1H, J 7,9; 7,4 e 1,1 Hz, H-5'); 7,11 (dd, 1H, J 8,1 e 1,1 Hz, H-3'); 7,26 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-2'',6''); 7,38 (ddd, 1H, J 8,1; 7,4 e 1,6 Hz, H-4'); 7,42 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-3'',5''); 7,65 (dd, 1H, J 7,9 e 1,6 Hz, H-6'); 9,80 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : $\delta = 21,5$ (1-COCH₃); 25,0 (7-NCH₃); 40,4 (C-8a); 41,8 (C-5a); 44,4 (C-5); 57,5 (C-8b); 114,3 (C-1'); 117,7 (C-3'); 119,8 (C-5'); 124,9 (C-4); 127,4 (C-6'); 128,8 (C-3'',5''); 130,1 (C-2'',6''); 131,9 (C-4'); 133,8 (C-4''); 135,8 (C-1''); 138,3 (C-3a); 149,1 (C-3); 157,0 (C-2'); 168,6 (1-COCH₃); 173,2 (C-6); 174,3 (C-8).

EM (IE) m/z (int. rel.): 451 [$(M^+, ^{37}Cl)$, 29]; 449 [$(M^+, ^{35}Cl)$, 75]; 407 [$(M-C_2H_2O)^+$, 64]; 390 (4); 347 (1); 338 (34); 330 (2); 321 (10); 305 (2); 296 (91); 267 (3); 257 (7); 240 (4); 231 (6); 215 (5); 202 (16); 188 (14); 171 (100); 160 (35); 152 (11); 131 (10); 115 (16); 102 (6); 78 (8); 55 (4).

EMAR (FAB⁺-LR): Encontrado, 450,1220; Calculado para $(C_{24}H_{21}N_3O_4^{35}Cl)$, 450,1221.

1-Acetil-5-(4-etoxifenil)-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirroló[3,4-g]-1H-indazol (172c); (95%), sólido branco (cristalizado em etanol), **p.f.** 236-237°C.

RMN de 1H : $\delta = 1,44$ (t, 3H, J 7,0 Hz, 4''-OCH₂CH₃); 2,54 (s, 3H, 1-COCH₃); 2,76 (s, 3H, 7-NCH₃); 3,37 (dd, 1H, J 8,5 e 7,2 Hz, H-5a); 3,54 (ddd, 1H, J 7,2; 4,1 e 3,5 Hz, H-5); 4,07

(dq, 2H, J 7,0 e 1,9 Hz, 4''-OCH₂CH₃); 4,46 (dd, 1H, J 8,5 e 6,8 Hz, H-8a); 4,97 (ddd, 1H, J 6,8; 3,6 e 3,5 Hz, H-8b); 6,94 (dd, 1H, J 4,1 e 3,6 Hz, H-4); 6,96 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-3'',5''); 6,97 (ddd, 1H, J 8,6; 7,2 e 0,9 Hz, H-5'); 7,10 (dd, 1H, J 8,0 e 0,9 Hz, H-3'); 7,21 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-2'',6''); 7,38 (ddd, 1H, J 8,0; 7,2 e 1,4 Hz, H-4'); 7,66 (d, 1H, J 8,6 e 1,4 Hz, H-6'); 9,85 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ¹³C: δ = 14,9 (4''-OCH₂CH₃); 21,5 (1-COCH₃); 25,0 (7-NCH₃); 40,6 (C-8a); 42,1 (C-5a); 44,5 (C-5); 57,5 (C-8b); 63,5 (4''-OCH₂CH₃); 114,4 (C-1'); 114,5 (C-3'',5''); 117,7 (C-3'); 119,7 (C-5'); 126,2 (C-4); 127,5 (C-6'); 129,0 (C-1''); 129,8 (C-2'',6''); 131,9 (C-4'); 137,8 (C-3a); 149,3 (C-3); 157,1 (C-2'); 158,5 (C-4''); 168,6 (1-COCH₃); 173,4 (C-6); 174,5 (C-8).

EM (IE) m/z (int. rel.): 459 (M⁺, 52); 417 [(M-C₂H₂O)⁺, 28]; 415 [(M-OC₂H₄)⁺, 17]; 349 (25); 348 (100); 306 (70); 277 (18); 257 (11); 198 (2); 171 (36); 160 (7); 111 (2); 91 (10); 69 (5).

Análise elementar: Calculado para (C₂₆H₂₅N₃O₅; Mr = 459,494): C 67,96; H 5,48; N 9,14; Encontrado: C 67,80; H 5,49; N 8,76%.

1-Acetil-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-5-(4-nitrofenil)-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetrahidropirroló[β ,4-*g*]-1H-indazol (172d); (85%), sólido amarelo (cristalizado em etanol), **p.f.** 229-231°C.

RMN de ¹H: δ = 2,55 (s, 3H, 1-COCH₃); 2,77 (s, 3H, 7-NCH₃); 3,47 (dd, 1H, J 8,6 e 6,9 Hz, H-5a); 3,68 (ddd, 1H, J 6,9; 4,0 e 3,6 Hz, H-5); 4,53 (dd, 1H, J 8,6 e 7,3 Hz, H-8a); 5,00 (ddd, 1H, J 7,3; 4,0 e 3,6 Hz, H-8b); 6,94 (t, 1H, J 4,0 Hz, H-4); 7,00 (ddd, 1H, J 7,5; 7,8 e 1,0 Hz, H-5'); 7,12 (dd, 1H, J 8,1 e 1,0 Hz, H-3'); 7,40 (ddd, 1H, J 8,1; 7,5 e 1,5 Hz, H-4'); 7,52 (d, 1H, J 8,7 Hz, H-2'',6''); 7,65 (d, 1H, J 7,8 Hz, H-6'); 8,32 (d, 2H, J 8,7 Hz, H-3'',5''); 9,73 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ¹³C: δ = 21,5 (1-COCH₃); 25,1 (7-NCH₃); 40,3 (C-8a); 41,8 (C-5a); 44,5 (C-5); 57,6 (C-8b); 114,2 (C-1'); 117,8 (C-3'); 119,8 (C-5'); 123,3 (C-4); 123,8 (C-3'',5''); 127,3 (C-6'); 129,8 (C-2'',6''); 132,1 (C-4'); 138,8 (C-3a); 144,7 (C-1''); 147,5 (C-4''); 148,9 (C-3); 157,0 (C-2'); 168,6 (1-COCH₃); 172,9 (C-6); 174,1 (C-8).

EM (IE) m/z (int. rel.): 460 (M⁺, 54); 430 (9); 418 [(M-C₂H₂O)⁺, 61]; 386 (17); 371 (3); 349 (26); 331 (16); 319 (19); 307 (81); 296 (11); 277 (21); 255 (24); 231 (5); 220 (13); 205

(36); 185 (20); 171 (100); 160 (19); 149 (22); 137 (12); 123 (16); 109 (38); 97 (68); 65 (63); 57 (71).

Análise elementar: Calculado para (C₂₄H₂₀N₄O₆; Mr = 460,447): C 62,60; H 4,38; N 12,17; Encontrado: C 62,96; H 4,50; N 12,43%.

1-Acetil-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-5-(4-trifluorometilfenil)-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirroló[3,4-g]1H-indazol (172e); (78%), sólido branco (cristalizado em etanol), p.f 208-209°C.

RMN de ¹H: δ = 2,54 (s, 3H, 1-COCH₃); 2,77 (s, 3H, 7-NCH₃); 3,45 (dd largo, 1H, J 8,0 e 7,3 Hz, H-5a); 3,63 (ddd, 1H, J 7,3; 4,0 e 3,6 Hz, H-5); 4,50 (dd, 1H, J 8,0 e 7,5 Hz, H-8a); 4,98 (ddd, 1H, J 7,5; 3,9 e 3,6 Hz, H-8b); 6,94 (dd, 1H, J 4,0 e 3,9 Hz, H-4); 6,98 (ddd, 1H, J 7,9; 7,5 e 1,0 Hz, H-5'); 7,11 (dd, 1H, J 8,1 e 1,0 Hz, H-3'); 7,39 (ddd, 1H, J 8,1; 7,5 e 1,5 Hz, H-4'); 7,46 (d, 2H, J 8,2 Hz, H-2'',6''); 7,65 (dd, 1H, J 7,9 e 1,5 Hz, H-6'); 7,71 (d, 2H, J 8,2 Hz, H-3'',5''); 9,78 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ¹³C: δ = 21,5 (1-COCH₃); 25,0 (7-NCH₃); 40,4 (C-8a); 41,7 (C-5a); 44,7 (C-5); 57,6 (C-8b); 114,2 (C-1'); 117,7 (C-3'); 119,8 (C-5'); 123,9 (q, J 270,0 Hz, CF₃); 124,3 (C-4); 125,6 (q, J 3,7 Hz, C-3'',5''); 127,4 (C-6'); 129,2 (C-2'',6''); 130,0 (q, J 32,4 Hz, C-4''); 132,0 (C-4'); 138,5 (C-3a); 141,3 (C-1''); 149,0 (C-3); 157,0 (C-2'); 168,6 (1-COCH₃); 173,1 (C-6); 174,2 (C-8).

RMN de ¹⁹F (300,13 MHz, CDCl₃, ref. C₆F₆): δ = -85,5 (s, CF₃).

EM (IE) m/z (int. rel.): 483 (M⁺, 71); 464 (3); 441 [(M-C₂H₂O)⁺, 65]; 424 (1); 381 (1); 372 (22); 354 (11); 339 (1); 330 (100); 311 (3); 282 (5); 257 (2); 239 (3); 222 (4); 211 (6); 185 (15); 171 (81); 160 (23); 152 (4); 127 (3); 115 (6); 105 (4); 77 (5).

Análise elementar: Calculado para (C₂₅H₂₀F₃N₃O₄; Mr = 483,439): C 62,11; H 4,17; N 8,69; Encontrado: C 62,31; H 4,17; N 8,85%.

1-Acetil-5-fenil-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirroló[3,4-g]1H-indazol (174a); (60%), sólido branco (cristalizado em etanol), p.f. 223-224°C.

RMN de ¹H: δ = 2,46 (s, 3H, 1-COCH₃); 2,88 (s, 3H, 7-NCH₃); 3,60 (dd, 1H, J 8,7 e 1,3 Hz, H-5a); 4,43 (dd, 1H, J 8,2 e 8,7 Hz, H-8a); 4,76 (dd, 1H, J 8,2 e 2,8 Hz, H-5); 4,79

(ddd, 1H, J 8,2; 3,2 e 2,8 Hz, H-8b); 6,96 (dd, 1H, J 3,2 e 1,3 Hz, H-4); 6,98 (ddd, 1H, J 7,9; 7,8 e 1,2 Hz, H-5'); 7,09 (dd, 1H, J 8,3 e 1,2 Hz, H-3'); 7,31–7,39 (m, 6H, H-2'',3'',4'',5'',6'' e 4'); 7,70 (dd, 1H, J 7,9 e 1,6 Hz, H-6'); 9,79 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 21,4 (1-COCH₃); 25,4 (7-NCH₃); 41,5 (C-8a); 42,5 (C-5); 42,8 (C-5a); 55,6 (C-8b); 114,2 (C-1'); 117,6 (C-3'); 119,7 (C-5'); 125,4 (C-4); 126,8 (C-2'',6''); 127,5 (C-6'); 127,7 (C-4'); 129,3 (C-3'',5''); 131,8 (C-4''); 136,8 (C-1''); 138,4 (C-3a); 149,5 (C-3); 157,0 (C-2'); 168,4 (1-COCH₃); 173,8 (C-6); 177,6 (C-8).

EM (IE) m/z (int. rel.): 415 (M⁺, 93); 373 [(M-CH₂CO)⁺, 100]; 356 (4); 344 (3); 313 (3); 304 (24); 296 (8); 282 (46); 271 (3); 262 (88); 247 (3); 239 (6); 231 (6); 210 (7); 202 (9); 185 (16); 171 (90); 160 (7); 152 (11); 141 (6); 131 (8); 128 (10); 115 (24); 102 (8); 91 (11); 77 (14); 63 (10).

EMAR (FAB⁺-LR): Encontrado, 416,1617; Calculado para (C₂₄H₂₂N₃O₄), 416,1610.

1-Acetil-5-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetrahidropirrol-3,4-g-1H-indazol (174b); (54%), sólido branco (cristalizado em etanol), **p.f.** 136-137°C.

RMN de ^1H : δ = 2,46 (s, 3H, 1-COCH₃); 2,88 (s, 3H, 7-NCH₃); 3,55 (d, 1H, J 8,6 Hz, H-5a); 4,43 (d, 1H, J 8,1 e 8,6 Hz, H-8a); 4,72 (d, 1H, J 7,7 Hz, H-5); 4,73 (ddd, 1H, J 8,1; 3,9 e 3,9 Hz, H-8b); 6,93 (dd, 1H, J 3,9 e 4,1 Hz, H-4); 6,98 (ddd, 1H, J 7,5; 7,7 e 0,9 Hz, H-5'); 7,09 (dd, 1H, J 8,6 e 0,9 Hz, H-3'); 7,35 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-2'',6''); 7,37 (ddd, 1H, J 8,6; 7,5 e 1,5 Hz, H-4'); 7,68 (dd, 1H, J 7,7 e 1,5 Hz, H-6'); 8,63 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-3'',5''); 9,74 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 21,4 (1-COCH₃); 25,4 (7-NCH₃); 41,4 (C-8a); 41,9 (C-5); 42,7 (C-5a); 55,6 (C-8b); 114,1 (C-1'); 117,7 (C-3'); 119,7 (C-5'); 124,8 (C-4); 127,5 (C-6'); 128,2 (C-3'',5''); 129,4 (C-2'',6''); 131,9 (C-4'); 133,6 (C-4''); 135,3 (C-1''); 138,8 (C-3a); 149,4 (C-3); 157,0 (C-2'); 168,4 (1-COCH₃); 173,6 (C-6); 177,3 (C-8).

EM (IE) m/z (int. rel.): 449 (M⁺, 91); 416 (1); 407 [(M-C₂H₂O)⁺, 100]; 392 (3); 373 (3); 349 (2); 338 (17); 321 (15); 305 (2); 296 (92); 282 (41); 268 (4); 257 (7); 240 (3); 239 (6); 228 (6); 213 (5); 211 (8); 202 (9); 185 (15); 171 (84); 160 (5); 152 (9); 127 (5); 115 (14); 102 (6); 89 (4); 77 (6); 64 (3).

EMAR (FAB⁺-LR): Encontrado, 450,1201; Calculado para (C₂₄H₂₁N₃O₄³⁵Cl), 450,1221.

1-Acetil-5-(4-etoxifenil)-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirroló[3,4-g]-1H-indazol (174c); (54%), sólido branco (cristalizado em etanol), **p.f.** 244-245°C.

RMN de ^1H : δ = 1,42 (t, 3H, J 7,0 Hz, 4''-OCH₂CH₃); 2,46 (s, 3H, 1-COCH₃); 2,89 (s, 3H, 7-NCH₃); 3,56 (d largo, 1H, J 8,6 Hz, H-5a); 4,02 (dq, 2H, J 7,0 Hz, 4''-OCH₂CH₃); 4,42 (dd, 1H, J 8,6 e 8,0 Hz, H-8a); 4,70 (d, 1H, J 7,6 Hz, H-5); 4,80 (dd, 1H, J 8,0 e 3,8 Hz, H-8b); 6,88 (d, 2H, J 8,7 Hz, H-3'',5''); 6,96 (dd, 1H, J 7,6 e 3,8 Hz, H-4); 6,98 (ddd, 1H, J 7,9; 7,4 e 1,0 Hz, H-5'); 7,09 (dd, 1H, J 8,2 e 1,0 Hz, H-3'); 7,23 (d, 2H, J 8,7 Hz, H-2'',6''); 7,37 (ddd, 1H, J 8,2; 7,4 e 1,5 Hz, H-4'); 7,70 (dd, 1H, J 7,9 e 1,5 Hz, H-6'); 9,81 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 14,8 (4''-OCH₂CH₃); 21,5 (1-COCH₃); 25,3 (7-NCH₃); 41,5 (C-8a); 41,8 (C-5); 43,0 (C-5a); 55,7 (C-8b); 63,6 (4''-OCH₂CH₃); 114,3 (C-1'); 115,2 (C-3'',5''); 117,6 (C-3'); 119,7 (C-5'); 125,9 (C-4); 127,6 (C-6'); 127,9 (C-2'',6''); 128,2 (C-1''); 131,8 (C-4'); 138,2 (C-3a); 149,6 (C-3); 157,0 (C-2'); 158,3 (C-4''); 168,4 (1-COCH₃); 173,9 (C-6); 177,7 (C-8).

EM (IE) m/z (int. rel.): 459 (M^+ , 47); 417 [(M-C₂H₂O)⁺, 30]; 388 (4); 348 (14); 331 (6); 306 (42); 295 (100); 282 (15); 255 (2); 247 (4); 210 (21); 197 (3); 181 (8); 171 (36); 152 (4); 135 (16); 115 (5); 94 (5); 85 (2); 77 (4).

Análise elementar: Calculado para (C₂₆H₂₅N₃O₅; Mr =459,494): C 67,96; H 5,48; N 9,14; Encontrado: C 67,91; H 5,45; N 9,16%.

1-Acetil-5-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-5,8b-(1-metilsuccinimida)-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirroló[3,4-g]-1H-indazol (175b); (10%), sólido branco (cristalizado em etanol), **p.f.** 222-223°C.

RMN de ^1H : δ = 2,64 (s, 3H, 1-COCH₃); 2,71 (s, 6H, 2 x NCH₃); 3,52 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-8a,8a'); 4,34 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-5a,5a'); 7,00 (ddd, 1H, J 8,1; 7,7 e 1,1 Hz, H-5'); 7,10 (dd, 1H, J 8,1 e 1,1 Hz, H-3'); 7,21 (s, 1H, H-4); 7,40 (ddd, 1H, J 8,1; 7,7 e 2,0 Hz, H-4'); 7,47-7,57 (m, 4H, H-2'',3'',5'',6''); 7,67 (dd, 1H, J 8,1 e 2,0 Hz, H-6'); 9,75 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 22,2 (1-COCH₃); 25,0 (2 x NCH₃); 29,2 (C-5); 43,0 (C-5a,5a'); 46,1 (C-8a,8a'); 66,4 (C-8b); 114,0 (C-1'); 118,0 (C-3'); 119,8 (C-5'); 121,8 (C-4); 126,7 e 128,6 (C-3'' e C-5''); 128,1 (C-6'); 128,9 e 129,5 (C-2'' e C-6''); 132,3 (C-4'); 134,36

(C-4''); 134,40 (C-3a); 139,4 (C-1''); 146,4 (C-3); 157,1 (C-2'); 169,6 (1-COCH₃); 171,6 (C-6,6'); 172,8 (C-8,8').

EM (FAB⁺) m/z (int. rel.): 559 [(M+H)⁺, 8]; 558 (16); 460 (4); 452 (6); 406 (4); 307 (30); 289 (17); 288 (10); 244 (7); 219 (6); 176 (6); 155 (31); 154 (100).

EMAR (FAB⁺-LR): Encontrado, 559,1364; Calculado para (C₂₉H₂₄N₄O₆³⁵Cl), 559,1384.

1-Acetil-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-5,8b-(1-metilsuccinimida)-5-(4-nitrofenil)-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrol[3,4-g]-1H-indazol (175d); (7%), óleo.

RMN de ¹H: δ = 2,64 (s, 3H, 1-COCH₃); 2,71 (s, 6H, 2 x NCH₃); 3,61 (d, 2H, *J* 8,5 Hz, H-8a,8a'); 4,38 (d, 2H, *J* 8,5 Hz, H-5a,5a'); 7,02 (ddd, 1H, *J* 8,1; 7,5 e 0,8 Hz, H-5'); 7,11 (dd, 1H, *J* 7,9 e 0,8 Hz, H-3'); 7,24 (s, 1H, H-4); 7,42 (ddd, 1H, *J* 7,9; 7,5 e 1,4 Hz, H-4'); 7,52 (dd, 1H, *J* 8,1 e 1,4 Hz, H-6'); 7,75 (dd, 1H, *J* 8,2 e 1,8 Hz, H-2''); 7,94 (dd, 1H, *J* 8,3 e 1,8 Hz, H-6''); 8,40 (dd, 1H, *J* 8,3 e 2,3 Hz, H-5''); 8,45 (dd, 1H, *J* 8,2 e 2,3 Hz, H-3''); 9,67 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ¹³C: δ = 22,2 (1-COCH₃); 25,1 (2 x NCH₃); 29,2 (C-5); 42,9 (C-5a,5a'); 46,1 (C-8a,8a'); 66,5 (C-8b); 113,9 (C-1'); 118,0 (C-3'); 120,0 (C-5'); 120,8 (C-4); 123,6 e 124,2 (C-3'',5''); 126,7 (C-6'); 127,9 e 128,7 (C-2'',6''); 132,4 (C-4'); 139,9 (C-1''); 143,5 (C-4''); 146,3 (C-3a); 147,5 (C-3); 157,1 (C-2'); 169,7 (1-COCH₃); 171,4 (C-6,6'); 172,7 (C-8,8').

4.4. Síntese do 1-acetil-7-fenil-3-(2-hidroxifenil)-5-(4-nitroestiril)-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrol[3,4-g]-1H-indazol

A mistura de 1-acetil-3-(2-hidroxifenil)-4-(4-nitroestiril)-1H-pirazol (**168d**) devidamente substituído (0,040 g; 0,11 mmol) com *N*-fenilmaleimida (0,06 g; 0,33 mmol) e sem solvente, foi irradiada à pressão atmosférica num reactor microondas (Ethos Synth Microwave Labstation da Milestone) durante 40 minutos (T₁=0°C; T₂=170°C; P_{máx}= 802 W). Após este período a mistura reaccional foi dissolvida em clorofórmio e purificada através de cromatografia em camada fina usando como eluente uma mistura de clorofórmio/acetato de etilo (9:1). Após a evaporação do solvente o resíduo obtido foi cristalizado em etanol, obtendo-se o 1-acetil-7-fenil-3-(2-hidroxifenil)-5-(4-nitroestiril)-

6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrolo[3,4-*g*]-1*H*-indazol (**177**) com um rendimento de 49%.

*1-Acetil-7-fenil-3-(2-hidroxifenil)-5-(4-nitroestiril)-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrolo[3,4-*g*]-1*H*-indazol* (**177**) (49%), sólido amarelo (cristalizado em etanol), **p.f.** 229-231°C.

RMN de ^1H : δ = 2,48 (s, 3H, 1-COCH₃); 3,61 (dd, 1H, *J* 7,5 e 5,3 Hz, H-5a); 3,73 (ddd, 1H, *J* 2,8; 3,2 e 5,3 Hz, H-5); 4,63 (dd, 1H, *J* 7,5 e 7,8 Hz, H-8a); 5,09 (ddd, 1H, *J* 2,8; 3,9 e 7,8 Hz, H-8b); 6,54 (dd, 1H, *J* 3,2 e 3,9 Hz, H-4); 7,10 (dd, 2H, *J* 7,9 e 1,6 Hz, H-2'',6''); 7,24 (dd, 1H, *J* 8,6 e 1,6 Hz, H-3'); 7,31–7,39 (m, 4H, H-5',3'',4'',5''); 7,48–7,56 (m, 4H, H-4',2'',6'',6'); 8,22 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-3'',5'').

RMN de ^{13}C : δ = 21,2 (1-COCH₃); 40,4 (C-8a); 42,6 (C-5a); 44,3 (C-5); 58,3 (C-8b); 120,0 (C-4); 122,8 (C-1'); 123,6 (C-3'',5''); 123,9 (C-3'); 126,4 (C-5'); 126,5 (C-2'',6''); 128,7 (C-4''); 128,9 (C-3'',5''); 129,7 (C-2'',6''); 129,8 (C-4'); 131,3 (C-6'); 140,1 (C-3a); 144,9 (C-1''); 147,2 (C-4''); 147,7 (C-3); 148,5 (C-2'); 169,5 (1-COCH₃); 172,0 (C-6); 173,4 (C-8).

EM (FAB⁺) *m/z* (int. rel.): 523 [(M + H)⁺, 30]; 522 (10); 479 (7); 391 (7); 349 (6); 307 (32); 289 (16); 273 (7); 219 (7); 174 (10); 155 (30); 154 (100).

EMAR (FAB⁺-LR): Encontrado, 523,1619; Calculado para (C₂₉H₂₃N₄O₆), 523,1618.

*1-Acetil-7-fenil-3-(2-hidroxifenil)-5-(4-nitroestiril)-6,8-dioxopirrolo[3,4-*g*]-1*H*-indazol* (**178**) (5%), óleo amarelo.

RMN de ^1H : δ = 2,75 (s, 3H, 1-COCH₃); 6,98-6,95 (m, 2H, H-3',5'); 7,20-7,61 (m, 6H, NC₆H₅ e H-4'); 7,51 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-2'',6''); 7,97 (d, 1H, *J* 8,7 Hz, H-6'); 8,18 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-3'',5''); 8,56 (s, 1H, H-4).

4.5. Síntese do 1-[1,2-carboximetiletenil]-3-(2-hidroxifenil)-4-(4-nitroestiril)-1*H*-pirazol

Este composto foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito para a síntese do derivado (**177**), mas usando o acetilenodicarboxilato de dimetilo como dienófilo. Na purificação por cromatografia em camada fina foi usado o clorofórmio como eluente. Após

a evaporação do solvente e análise do resíduo obtido por RMN de ^1H , foi identificado o 1-[1,2-carboximetiletenil]-3-(2-hidroxifenil)-4-(4-nitroestiril)-1*H*-pirazol (**179**) em quantidade vestigial.

RMN de ^1H : δ = 3,85 (s, 3H, 1'''-CO₂CH₃); 4,10 (s, 3H, 4'''-CO₂CH₃); 6,48 (s, 1H, H-3'''); 6,51 (s, 1H, H-4); 7,02 (dd, 1H, *J* 6,8 e 7,8 Hz, H-5'); 7,03 (d, 1H, *J* 16,4 Hz, H- β); 7,12 (d, 1H, *J* 8,0 Hz, H-3'); 7,26 (d, 1H, *J* 16,4 Hz, H- α); 7,38 (ddd, 1H, *J* 8,0; 7,2 e 1,4 Hz, H-4'); 7,55 (d, 2H, *J* 7,8 Hz, H-6'); 7,63 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-2'',6''); 7,96 (s, 1H, H-5); 8,27 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-3'',5''); 9,45 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 52,4 (1'''-CO₂CH₃); 53,9 (4'''-CO₂CH₃); 105,9 (C-3'''-vinílico); 115,6 (C-1'); 117,6 (C-3'); 119,8 (C-5'); 121,8 (C- α); 124,3 (C-3'',5''); 127,0 (C-2'',6''); 127,2 (C-5); 128,7 (C-6'); 129,6 (C- β); 131,1 (C-4'); 141,8 (C-2'''-vinílico); 142,9 (C-1''); 147,2 (C-3); 152,1 (C-4''); 155,9 (C-2'); 162,7 (1'''-CO₂CH₃); 165,0 (4'''-CO₂CH₃).

EM (FAB⁺) *m/z* (int. rel.): 451 [(M+H)⁺, 5]; 450 (18); 391 (29); 313 (13); 307 (20); 289 (15); 259 (10); 219 (17); 203 (8); 191 (9); 176 (9); 167 (18); 165 (12); 163 (10); 156 (10).

EMAR (FAB⁺-LR): Encontrado, 450,1292; Calculado para (C₂₃H₂₀N₃O₇), 450,1301.

4.6. Síntese de 5-aril-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxopirrólo[3,4-*g*]-1*H*-indazóis

A uma solução de 1-acetil-5-aril-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrólo[3,4-*g*]-1*H*-indazol devidamente substituído (**172a-e**) ou (**174a-c**) (0,12 mmol) em 1,2,4-triclorobenzeno (20 ml) adicionou-se DDQ (0,082 g; 0,36 mmol). A mistura foi aquecida sob radiação microondas a uma temperatura de 170°C durante cerca de 30 minutos (6 minutos até 170°C e 30 minutos a 170°C). Após este período colocou-se a mistura reaccional numa coluna de cromatografia de sílica e fez-se uma primeira eluição com éter de petróleo para eliminar o 1,2,4-triclorobenzeno. Seguidamente eluíu-se com clorofórmio para remover o composto ainda impuro. Esta fase orgânica foi depois purificada por cromatografia em camada fina usando como eluente uma mistura de clorofórmio e acetato de etilo (9:1). Após a evaporação do solvente o resíduo obtido foi cristalizado em etanol obtendo-se o 5-aril-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxopirrólo[3,4-*g*]-1*H*-indazol pretendido (**180a-e**) com rendimentos razoáveis.

5-Fenil-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxopirrolo[3,4-g]-1H-indazol (180a);

(85% a partir de **172a**; 22% a partir de **174a**) sólido amarelo (cristalizado em etanol), **p.f.** > 275°C.

RMN de ^1H : δ = 3,21 (s, 3H, 7-NCH₃); 7,05 (ddd, 1H, J 7,7; 7,6 e 1,2 Hz, H-5'); 7,16 (dd, 1H, J 8,1 e 1,2 Hz, H-3'); 7,36 (ddd, 1H, J 8,1; 7,6 e 1,6 Hz, H-4'); 7,48-7,61 (m, 5H, H-2'',3'',4'',5'',6''); 8,02 (dd, 1H, J 7,7 e 1,6 Hz, H-6'); 8,44 (s, 1H, H-4); 10,47 (s largo, 1H, NH); 11,27 (s largo, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 24,0 (7-NCH₃); 116,2 (C-1'); 116,5 (C-8a); 117,7 (C-3'); 119,8 (C-5'); 127,3 (C-6'); 128,2 (C-2'',6'',5a); 128,5 (C-4''); 129,7 (C-3'',5''); 130,2 (C-4); 130,5 (C-4'); 133,1 (C-8b); 133,4 (C-3a); 136,6 (C-5, 1''); 145,7 (C-3); 156,3 (C-2'); 167,9 (C-6,8).

EM (IE) m/z (int. rel.): 369 (M⁺, 100); 340 [(M-HCO)⁺, 2]; 326 (3); 311 (2); 292 [(M-C₆H₅)⁺, 2]; 284 (4); 255 (5); 226 (4); 184 (2); 164 (3); 139 (2); 113 (2); 91 (2); 65 (2).

Análise elementar: Calculado para (C₂₂H₁₅N₃O₃; Mr = 369,373): C 71,54; H 4,09; N 11,38; Encontrado: C 71,36, H 4,36, N 10,98%.

5-(4-Clorofenil)-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxopirrolo[3,4-g]-1H-indazol

(180b); (32% a partir de **172b**; 6% a partir de **174b**) sólido amarelo (cristalizado em etanol), **p.f.** > 275°C.

RMN de ^1H : δ = 3,21 (s, 3H, 7-NCH₃); 7,06 (ddd, 1H, J 7,8; 7,4 e 1,0 Hz, H-5'); 7,17 (dd, 1H, J 8,1 e 1,0 Hz, H-3'); 7,37 (ddd, 1H, J 8,1; 7,4 e 1,5 Hz, H-4'); 7,47-7,57 (m, 4H, H-2'',3'',5'',6''); 7,99 (dd, 1H, J 7,8 e 1,5 Hz, H-6'); 8,40 (s, 1H, H-4); 10,43 (s, 1H, NH); 11,37 (s largo, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 24,0 (7-NCH₃); 115,5 (C-8a); 116,1 (C-1'); 117,7 (C-3'); 119,8 (C-5'); 126,1 (C-5a); 127,2 (C-6'); 128,4 (C-3'',5''); 130,0 (C-4); 130,6 (C-4'); 131,0 (C-2'',6''); 132,7 (C-8b); 133,2 (C-5); 133,5 (C-3a); 134,7 (C-4''); 135,0 (C-1''); 145,7 (C-3); 156,2 (C-2'); 167,6 (C-6,8).

EM (FAB) m/z (int. rel.): 404 [(M+H)⁺, 13]; 359 (1); 338 (11); 289 (16); 273 (3); 242 (2); 212 (7); 195 (3); 165 (6).

EMAR (FAB⁺-LR): Encontrado, 404,0813; Calculado para (C₂₂H₁₅N₃O₃³⁵Cl), 404,0802.

5-(4-Etoxifenil)-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxopirroló[3,4-g]-1H-indazol
(**180c**); (36% a partir de **172c**; 31% a partir de **174c**) sólido amarelo (cristalizado em etanol), **p.f.** 258-260°C.

RMN de ^1H : δ = 1,47 (t, 3H, J 7,0 Hz, 4''-OCH₂CH₃); 3,20 (s, 3H, 7-NCH₃); 4,13 (q, 2H, J 7,0 Hz, 4''-OCH₂CH₃); 7,03 (d, 2H, J 8,7 Hz, H-3'',5''); 7,05 (ddd, 1H, J 7,8; 7,3 e 1,2 Hz, H-5'); 7,16 (dd, 1H, J 8,3 e 1,2 Hz, H-3'); 7,35 (ddd, 1H, J 8,3; 7,3 e 1,6 Hz, H-4'); 7,50 (d, 2H, J 8,7 Hz, H-2'',6''); 8,01 (dd, 1H, J 7,8 e 1,6 Hz, H-6'); 8,41 (s, 1H, H-4); 10,50 (s, 1H, NH); 11,34 (s largo, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 14,9 (4''-OCH₂CH₃); 24,0 (7-NCH₃); 63,5 (4''-OCH₂CH₃); 114,1 (C-3'',5''); 115,3 (C-8a); 116,2 (C-1'); 117,6 (C-3'); 119,8 (C-5'); 127,3 (C-6'); 128,1 (C-5a); 128,7 (C-1''); 130,0 (C-4); 130,4 (C-4'); 130,9 (C-2'',6''); 133,0 (C-8b,3a); 134,0 (C-5); 145,5 (C-3); 156,2 (C-2'); 159,3 (C-4''); 168,2 (C-6,8).

EM (IE) m/z (int. rel.): 413 (M^+ , 100); 385 [$(\text{M}-\text{CO})^+$, 22]; 356 (5); 300 (3); 271 (2); 119 (1); 69 (5).

EMAR (FAB⁺-LR): Encontrado, 414,1462; Calculado para (C₂₄H₂₀N₃O₄), 414,1454.

Os espectros de RMN de ^{13}C dos derivados (**180d,e**) não permitiram efectuar um assinalamento inequívoco de todos os carbonos presentes na estrutura destes compostos. Por isso são apresentados somente os desvios dos carbonos que foram assinalados fidedignamente.

3-(2-Hidroxifenil)-7-metil-5-(4-nitrofenil)-6,8-dioxopirroló[3,4-g]-1H-indazol
(**180d**); (34% a partir de **172d**) sólido amarelo (cristalizado em etanol), **p.f.** > 275°C.

RMN de ^1H : δ = 3,20 (s, 3H, 7-NCH₃); 7,07 (ddd, 1H, J 7,8; 7,5 e 1,1 Hz, H-5'); 7,18 (dd, 1H, J 8,3 e 1,1 Hz, H-3'); 7,38 (ddd, 1H, J 8,3; 7,8 e 1,5 Hz, H-4'); 7,76 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-2'',6''); 7,98 (dd, 1H, J 7,5 e 1,5 Hz, H-6'); 8,38 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-3'',5''); 8,44 (s, 1H, H-4); 10,33 (s, 1H, NH); 11,30 (s largo, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 24,1 (7-NCH₃); 117,9 (C-3'); 120,0 (C-5'); 123,4 (C-3'',5''); 127,3 (C-6'); 128,8 (C-5a); 130,1 (C-4); 130,7 (C-4',2'',6''); 133,3 (C-8b); 133,5 (C-3a); 134,7 (C-5); 137,1 (C-1''); 142,3 (C-4''); 143,4 (C-3); 156,0 (C-2'); 167,8 (C-6 e C-8).

EM (FAB⁺) m/z (int. rel.): 415 [(M+H)⁺, 5]; 391 (12); 355 (2); 338 (14); 242 (3); 212 (7); 195 (5); 180 (10); 123 (17).

EMAR (FAB⁺-LR): Encontrado, 415,1049; Calculado para (C₂₂H₁₅N₄O₅), 415,1042.

3-(2-Hidroxifenil)-7-metil-5-(4-trifluorometilfenil)-6,8-dioxopirroló[3,4-g]-1H-indazol (180e); (11% a partir de **172e**) sólido amarelo (cristalizado em etanol), p.f. > 275°C.

RMN de ¹H: δ = 3,07 (s, 3H, 7-NCH₃); 6,98 (dd, 1H, J 8,0 e 7,2 Hz, H-5'); 7,06 (d, 1H, J 8,0 Hz, H-3'); 7,25-7,38 (m, 1H, H-4'); 7,59 (dd, 1H, J 8,0 Hz e 1,5 Hz, H-6'); 7,68 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-3'',5''); 7,73 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-2'',6''); 8,43 (s, 1H, H-4); 9,95 (s largo, 1H, NH).

RMN de ¹³C: δ = 24,5 (7-NCH₃); 117,3 (C-3'); 119,8 (C-5'); 127,5 (C-6'); 125,6 (C-3'',5''); 126,6 (C-2'',6''); 130,0 (C-4'); 133,4 (C-8b); 133,9 (C-3a); 134,4 (C-5); 143,0 (C-3); 152,0 (C-2'); 162,6 (C-6 e C-8).

EM (MALDI TOF/TOF): 437,3 [(M + H)⁺, 4].

Os compostos (**181a,c**) e (**182a-e**) são produtos secundários isolados na oxidação dos correspondentes derivados (**172a-e**) e (**174a-c**). Estes compostos foram isolados em quantidades muito pequenas sob a forma de resíduos sólidos amarelos, tendo sido efectuados apenas os espectros de RMN de ¹H de cada um deles, à excepção do derivado (**181a**) para o qual se efectuou o espectro de RMN de ¹³C. A quantidade obtida de cada um destes derivados não permitiu a sua cristalização, razão pela qual não são apresentados os pontos de fusão.

1-Acetil-5-fenil-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxopirroló[3,4-g]-1H-indazol (181a); (13% obtido a partir de **172a**).

RMN de ¹H: δ = 2,10 (s, 3H, 1-COCH₃); 3,20 (s, 3H, NCH₃); 7,39-7,54 (m, 8H, H-3',4',5',2'',3'',4'',5'',6''); 7,78 (dd, 1H, J 7,5 e 1,6 Hz, H-6'); 11,23 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ¹³C: δ = 20,9 (1-COCH₃); 23,9 (NCH₃); 127,2 (C-5a); 128,1 (C-2'',6''); 128,3 (C-6'); 129,3 (C-4''); 129,5 (C-3'',5''); 130,2 (C-4); 131,0 (C-4'); 133,3 (C-5); 133,6 (C-3a); 136,7 (C-1''); 155,0 (C-2'); 168,0 (1-COCH₃); 168,4 (C-6); 169,3 (C-8).

1-Acetil-5-(4-etoxifenil)-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxopirroló [3,4-g]-1H-indazol (181c).

RMN de ^1H : δ = 1,48 (t, 3H, J 6,9 Hz, 4''-OCH₂CH₃); 2,93 (s, 3H, 1-COCH₃); 3,19 (s, 3H, NCH₃); 4,13 (q, 2H, J 6,9 Hz, 4''-OCH₂CH₃); 7,03 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-3'',5''); 7,09 (t, 1H, J 7,5 Hz, H-5'); 8,39 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-2'',6''); 9,87 (s, 1H, 2'-OH).

1-Acetil-5-fenil-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5a,8a-di-hidropirroló [3,4-g]-1H-indazol (182a); (25% obtido a partir de **174a**).

RMN de ^1H : δ = 2,83 (s, 3H, 1-COCH₃); 2,98 (s, 3H, NCH₃); 4,71 (dd, 1H, J 11,3 e 2,2 Hz, H-5a); 5,51 (d, 1H, J 11,3 Hz, H-8a); 6,91 (d, 1H, J 2,2 Hz, H-4); 6,97 (ddd, 1H, J 7,7; 7,4 e 1,2 Hz, H-5'); 7,09 (dd, 1H, J 8,3 e 1,2 Hz, H-3'); 7,33 (ddd, 1H, J 8,3; 7,4 e 1,6 Hz, H-4'); 7,38-7,52 (m, 5H, H-2'', 3'',4'',5'',6''); 7,60 (dd, 1H, J 7,7 e 1,6 Hz, H-6'); 9,90 (s, 1H, 2'-OH).

1-Acetil-5-(4-clorofenil)-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5a,8a-di-hidropirroló [3,4-g]-1H-indazol (182b); (13% obtido a partir de **172b**).

RMN de ^1H : δ = 2,83 (s, 3H, 1-COCH₃); 2,98 (s, 3H, NCH₃); 4,66 (dd, 1H, J 11,3 e 2,0 Hz, H-5a); 5,51 (d, 1H, J 11,3 Hz, H-8a); 6,89 (d, 1H, J 2,0 Hz, H-4); 6,98 (ddd, 1H, J 7,8; 7,4 e 1,0 Hz, H-5'); 7,10 (dd, 1H, J 8,3 e 1,0 Hz, H-3'); 7,34 (ddd, 1H, J 8,3; 7,4 e 1,5 Hz, H-4'); 7,39 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-2'',6''); 7,44 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-3'',5''); 7,58 (dd, 1H, J 7,8 e 1,5 Hz, H-6'); 9,85 (s, 1H, 2'-OH).

1-Acetil-5-(4-etoxifenil)-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5a,8a-di-hidropirroló [3,4-g]-1H-indazol (182c); (4% obtido a partir de **172c**).

RMN de ^1H : δ = 1,44 (t, 3H, J 7,0 Hz, 4''-OCH₂CH₃); 2,83 (s, 3H, 1-COCH₃); 2,98 (s, 3H, NCH₃); 4,09 (q, 2H, J 7,0 Hz, 4''-OCH₂CH₃); 4,66 (dd, 1H, J 11,4 e 2,1 Hz, H-5a); 5,49 (d, 1H, J 11,4 Hz, H-8a); 6,84 (d, 1H, J 2,1 Hz, H-4); 6,92-7,10 (m, 2H, H-3',5'); 7,03 (d, 2H, J 8,7 Hz, H-3'',5''); 7,33 (ddd, 1H, J 7,8; 7,7 e 1,5 Hz, H-4'); 7,44 (d, 2H, J 8,7 Hz, H-2'',6''); 7,61 (dd, 1H, J 7,9 e 1,5 Hz, H-6'); 9,92 (s, 1H, 2'-OH).

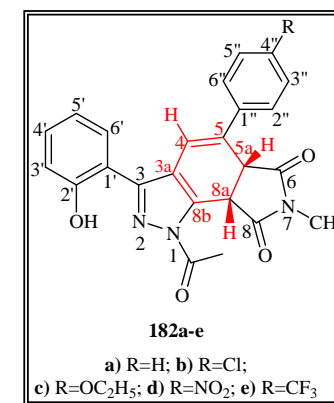
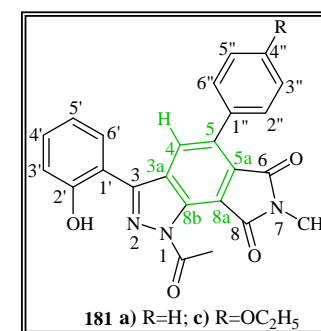
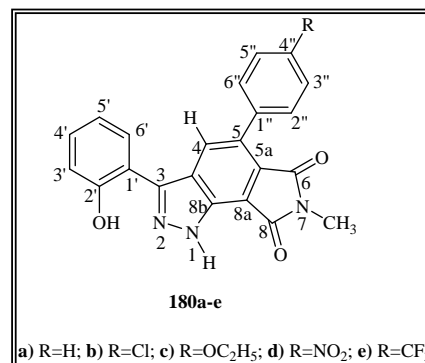
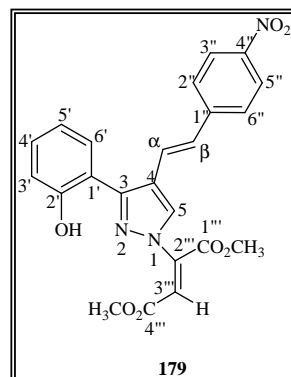
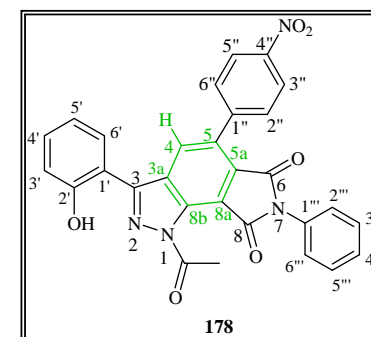
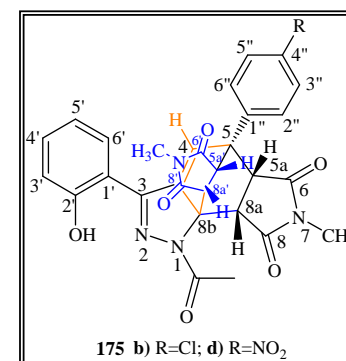
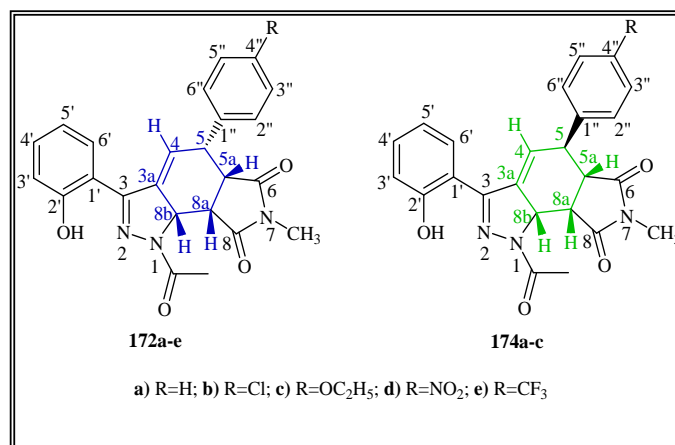
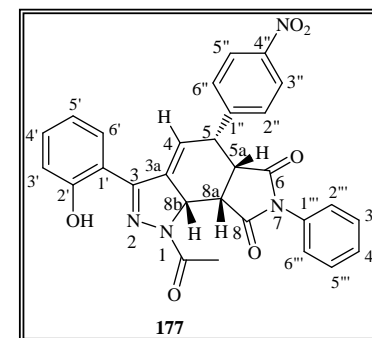
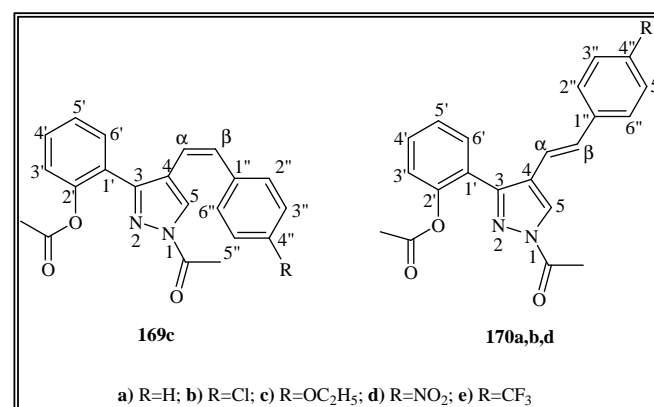
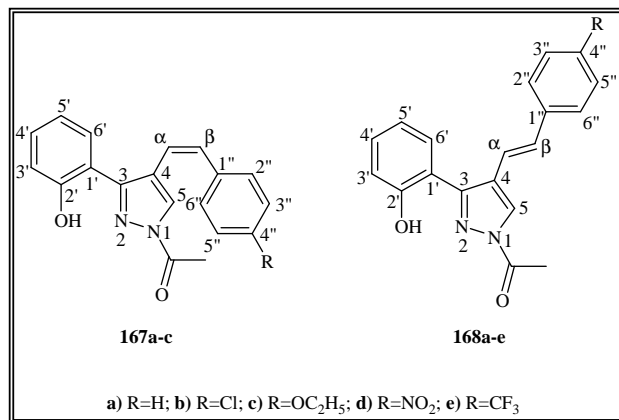
1-Acetil-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-5-(4-nitrofenil)-6,8-dioxo-5a,8a-di-hidropirrolo [3,4-g]-1H-indazol (182d); (20%, obtido a partir de **172d**).

RMN de ^1H : δ = 2,85 (s, 3H, 1-COCH₃); 3,00 (s, 3H, NCH₃); 4,74 (dd, 1H, J 11,4 e 2,0 Hz, H-5a); 5,58 (d, 1H, J 11,4 Hz, H-8a); 7,03 (ddd, 1H, J 7,8; 7,5 e 1,0 Hz, H-5'); 7,04 (d, 1H, J 2,0 Hz, H-4); 7,11 (dd, 1H, J 8,2 e 1,0 Hz, H-3'); 7,35 (ddd, 1H, J 8,2; 7,5 e 1,5 Hz, H-4'); 7,58 (dd, 1H, J 7,8 e 1,5 Hz, H-6'); 7,67 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-2'',6''); 8,29 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-3'',5''); 9,74 (s, 1H, 2'-OH).

1-Acetil-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-5-(4-trifluorometilfenil)-6,8-dioxo-5a,8a-di-hidropirrolo [3,4-g]-1H-indazol (182e); (6% obtido a partir de **172e**).

RMN de ^1H : δ = 2,84 (s, 3H, 1-COCH₃); 2,99 (s, 3H, NCH₃); 4,72 (dd, 1H, J 11,4 e 2,3 Hz, H-5a); 5,55 (d, 1H, J 11,4 Hz, H-8a); 6,96 (d, 1H, J 2,3 Hz, H-4); 6,98 (ddd, 1H, J 8,1; 7,4 e 1,4 Hz, H-5'); 7,10 (dd, 1H, J 8,1 e 1,4 Hz, H-3'); 7,34 (ddd, 1H, J 8,1; 7,4 e 1,6 Hz, H-4'); 7,57 (dd, 1H, J 8,1 e 1,6 Hz, H-6'); 7,61 (d, 2H, J 8,2 Hz, H-2'',6''); 7,68 (d, 2H, J 8,2 Hz, H-3'',5''); 9,81 (s, 1H, 2'-OH).

ANEXO 3



5. Bibliografia

1. M. H. Boskabady, M. R. Aslani, *Iran. Biomed. J.*, **2005**, 9, 123.
2. E. L. Elliott, S. M. Bushell, M. Cavero, B. Tolan, T. R. Kelly, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 2449.
3. a) J. Elguero, "Pyrazoles and their Benzo Derivatives, K. T. Potts Editor in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*", Eds. A. R. Katritzky, C. W. Rees, Pergamon Press, Oxford, **1984**, Vol. 5, p.167. b) J. Elguero, *Pyrazoles*, Ed. I. Shinkai, in "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II" Eds. A. R. Katritzky, C. W. Rees, e. F. V. Scriven, Pergamon, Oxford, **1996**, Vol. 3, p.1.
4. a) L. Mosti, L. Sansebastiano, P. Fossa, P. Schenone, F. Mattioli, *Il Farmaco*, **1992**, 47, 357. b) D. W. Gordon, *Synlett*, **1998**, 1065. c) T. Lórand, B. Kocsis, L. Emôdy, P. Sohár, *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, 34, 1009.
5. P. J. Connolly, S. K. Wetter, K. N. Beers, S. C. Hamel, D. Haynes-Johnson, M. Kiddoe, P. Kraft, M. T. Lai, C. Campen, S. Palmer, A. Phillips, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, 7, 2551.
6. a) P. A. Bland-Ward, P. K. Moore, *Life Sci.*, **1995**, 57, 131. b) T. Mamiya, Y. Noda, A. Noda, M. Hiramatsu, K. Karasawa, T. Kameyama, S. Furukawa, K. Yamada, T. Nabeshima, *Neuropharmacol.* **2000**, 39, 2391. c) P. Schumann, V. Collot, Y. Hommet, W. Gsell, F. Dauphin, J. Sopkova, E. T. MacKenzie, D. Duval, M. Boulouard, S. Rault, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 1153.
7. L. Mosti, G. Menozzi, P. Fossa, P. Schenone, E. Lampa, C. Parrillo, M. Damico, F. Rossi, *Farmaco*, **1992**, 47, 567.
8. a) K. Watanabe, T. Saito, K. Niimura, EP 758649, **1997**; b) K. Watanabe, T. Saito, K. Niimura, *Chem. Abstr.*, **1997**, 126, 199456.
9. a) G. Mestroni, E. Alessio, G. Sava, PC WO 9800431, **1998**; b) G. Mestroni, E. Alessio, G. Sava, *Chem. Abstr.*, **1998**, 128, 123148.
10. W. Stadlbauer, "1H-and 2H-Indazoles, in *Science of Synthesis*", Neier, Ed. Volume 12, *Five-Membered Heteroarenes with Two Nitrogen or Phosphorus Atoms*. Electronic Edition, **2004**, p. 227.
11. A. Walser, T. Flynn, C. Mason, *J. Heterocycl. Chem.*, **1991**, 28, 1121.
12. M. E. Moustafa, E. H. El-Mossalamy, A. S. Amin, *Monatsh. Chem.*, **1991**, 126, 901.

13. Ver referência 2 do Capítulo 2 da Parte I.
14. M. S. Shvartsberg, I. D. Ivanchikova, L. G. Fedenok, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 6749.
15. K. Takada, T. Kan-Woon, A. J. Boulton, *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 4323.
16. P. Kaszynski, D. A. Dougherty, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 351.
17. a) L. Baiocchi, G. Corsi, G. Palazzo, *Synthesis*, **1978**, 633; b) A. A. De Fusco, M. J. Strauss, *J. Heterocycl. Chem.*, **1981**, 18, 351.
18. A. J. Boulton, I. J. Fletcher, A. J. Katritzky, *J. Chem. Soc., C*, **1971**, 1193.
19. B. A. Hathaway, G. Day, M. Lewis, R. Glaser, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, **1998**, 2713.
20. A. Mukherjee, M. Seth, A. P. Bhaduri, *Indian J. Chem., Sect. B*, **1990**, 29, 224.
21. T. McPaterson, R. K. Smalley, H. Suschitzky, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3973.
22. P. Fludzinski, D. A. Evrard, W. E. Bloomquist, W. B. Lacefield, W. Pfeifer, N. D. Jones, J. B. Deeter, M. L. Cohen, *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 1535.
23. M. Le Tourneau, N. P. Peet, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 4384.
24. P. D. Croce, C. La Rosa, *Synthesis*, **1984**, 982.
25. S. P. Singh, D. Kumar, P. Diwakar, R. M. Moriarty, *Indian J. Chem., Sect. B*, **1991**, 30, 306.
26. F. Kurzer, S. S. Langer, *J. Heterocycl. Chem.*, **1990**, 27, 871.
27. J. I. Kim, B. C. Kim, S. W. Moon, Y. Jahng, *Heterocycles*, **1995**, 41, 1471.
28. K. Shibata, T. Mimura, M. Matsui, T. Sugiura, H. Minoura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1318.
29. C. R. Gelvin, K. Turnbull, *Helv. Chim. Acta*, **1992**, 75, 1931.
30. J. A. Marx, K. Turnbull, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 239.
31. P. Molina, A. Arques, M. V. Vinader, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 6237.
32. P. Molina, A. Arques, M. V. Vinader, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 4724.
33. B. M. Adger, S. Bradbury, M. Keating, C. W. Rees, R. C. Storr, M. T. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1975**, 31.
34. M. Kurz, W. Reichen, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1433.
35. R. Richter, H. Ulrich, D. J. Duchamp, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 3060.
36. M. Medio-Simon, J. Sepúlveda-Arques, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 6683.

37. J. Sepúlveda-Arques, M. Medio-Simon, L. Piqueres-Vidal, *Monatsh. Chem.*, **1989**, 120, 1113.
38. M. Medio-Simon, M. J. A. De Laviada, J. Sepúlveda-Arques, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1990**, 2749.
39. A. Diaz-Ortiz, J. R. Carillo, E. Diez-Barra, A. De la Hoz, M. J. Gomez-Escalonilla, A. Moreno, F. Langa, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 9237.
40. S. Matsugo, A. Takamizawa, *Synthesis*, **1983**, 852.
41. S. Matsugo, M. Saito, Y. Kato, A. Takamizawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, 32, 2146.
42. P. G. Baraldi, B. Cacciari, G. Spalluto, R. Romagnoli, G. Braccioli, A. N. Zaid, M. J. Pineda de las Infantas, *Synthesis*, **1997**, 1140.
43. H. H. Tso, Y. M. Chang, H. Tsay, *Synth. Commun.*, **1996**, 26, 569.
44. a) K. Reddy, A. Roy, H. Ila, H. Junjappa, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 10941. b) S. Peruncherlatan, T. A. Khan, H. Ila, H. Junjappa, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 3457.
45. R. Oliveira, R. SanMartin, E. Dominguez, *Synlett*, **2000**, 1028.
46. A. Alemagna, C. Baldoli, E. Licandro, S. Maiorana, A. Papagni, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 5397.
47. M. Ferrari, A. Ripa, G. Ripa, M. Sisti, *J. Heterocycl. Chem.*, **1989**, 26, 531.
48. D. Korbonits, I. Kanzel-Svoboda, K. Horvath, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1982**, 759.
49. K. Saito, M. Hattori, T. Sato, K. Takahashi, *Heterocycles*, **1992**, 34, 129.
50. H. Tomioka, A. Okuno, T. Sugiyama, S. Murata, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 2344.
51. Y. Nakano, M. Hamaguchi, T. Nagai, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 5912.
52. a) C. J. Dell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1998**, 3873. b) L. F. Tietze, G. Kettschau, *Hetero Diels-Alder Reactions in Organic Chemistry*, in Topics in Current Chemistry, Vol. 190, **1998**, p. 1.
53. a) W. Carruthers, "Cycloaddition reactions in Organic Synthesis", Pergamon Press, Oxford, **1990**. b) R. K. Bansal *Synthetic Approaches in Organic Chemistry*, **1996**, Capítulo 7, p. 311.
54. J. Sepúlveda-Arques, B. Abarca-González, M. Médio-Simon, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1995**, 63, 339.

55. a) R. A. Jones, B. Abarca-González, J. Sepúlveda-Arques, J. Quilez, T. J. King, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1984**, 1423; b) J. Sepúlveda-Arques, M. Médio-Simon, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 6357.
56. a) V. L. M. Silva, A. M. S. Silva, D. C. G. A. Pinto, J. A. S. Cavaleiro, J. Elguero, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 4348. b) V. L. M. Silva, “*Tese de Mestrado*”, Universidade de Aveiro, **2004**.
57. V. L. M. Silva, A. M. S. Silva, D. C.G. A. Pinto, J. A. S. Cavaleiro, *Synlett*, **2006**, 9, 1369.
58. B. Abarca González, R. A. Jones, M. Médio-Simón, J. Sepúlveda-Arques, H. M. Dawes, M. B. Hursthouse, *J. Chem. Res. (S)*, **1985**, 84.
59. F. Mavandadi, P. Lidström, *Curr. Top. in Med. Chem.*, **2004**, 4, 773.
60. L. Perreux, A. Loupy, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9199.
61. C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 6250.
62. a) A. Loupy, A. Petit, F. Hamelin, F. Texier-Boullet, P. Jacquault, D. Mathé, *Synthesis* **1998**, 1213. b) F. Langa, P. de la Cruz, A. de la Hoz, A. Díaz-Ortiz, E. Diez-Barra, *Contemp. Org. Synth.* **1997**, 373. c) A. J. Vega, S. Cueto, A. Ramos, J. J. Vaquero, J. L. García-Navío, J. Alvarez-Builla, J. Ezquerro, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6413. d) J. Fraga-Dubreuil, J. René Cherouvrier, J. Pierre Bazureau, *Green Chem.*, **2000**, 2, 226.
63. a) A. Loupy, *Microwaves in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
64. a) R. Gedye, S. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, J. Rousell, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 279. b) R. J. Giguere, T. L. Bray, S. M. Duncan, G. Majetich, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4945. c) R. S. Varma, *Green Chem.*, **1999**, 43. d) J. A. Seijas, M. P. Vásquez-Tato, M. M. Martínez, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 2215.
65. A. R. Katritzky, S. K. Singh, *Arkivoc*, **2003** (xiii), 68.
66. A. de la Hoz, A. Díaz-Ortiz, A. Moreno, F. Langa, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 3659.
67. D. M. P. Mingos, A. G. Whittaker, *Microwave Dielectric Heating Effects in Classical Synthesis, in Chemistry under Extreme or non Classical Conditions*, Eds.: R. Van Eldik, C. D. Hubbard, John Wiley and Sons, **1997**, 479.
68. A. Díaz-Ortiz, A. de la Hoz, F. Langa, *Green Chemistry*, **2000**, 2, 165.
69. A. Díaz-Ortiz, J. R. Carrillo, M. J. Gómez-Escalonilla, A. de la Hoz, A. Moreno, P. Prieto, *Synlett*, **1998**, 1069.

-
70. S. Campos, *Guia dos Compostos Orgânicos e Bioquímicos - Estruturas e Nomenclatura*, Europress, Odivelas, **1987**.
71. J. R. Carrillo, A. Díaz-Ortiz, A. de la Hoz, M. J. Gómez-Escalonilla, A. Moreno, P. Prieto, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 9623.
72. M. Ross Grimmett, K. H. Richard Lim, R. T. Weavers, *Aust. J. Chem.*, **1979**, 32, 2203.
73. a) C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 6250; b) C. O. Kappe, D. Dallinger, *Nature Rev.*, **2006**, 5, 51.
74. P. Pihera, H. Dvořáková, J. Svoboda, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1999**, 64, 389.
75. a) J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4th Ed, Wiley-Interscience, **1992**, p. 1163. b) http://www.simafex.com/_pdf/ddq.pdf
76. a) D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva, L. M. P. M. Almeida, J. R. Carrillo, A. Díaz-Ortiz, A. de la Hoz, J. A. S. Cavaleiro, *Synlett*, **2003**, 1415. b) D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva, C. M. Brito, A. Sandulache, J. R. Carrillo, P. Prieto, A. Díaz-Ortiz, A. de la Hoz, J. A. S. Cavaleiro, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 2973.
77. M. Hojo, R. Masuda, E. Okada, *Synthesis*, **1990**, 481.
78. N. Dieltiens, C. V. Stevens, B. Allaert, F. Verpoort, *Arkivoc*, **2005**, I, 92.
79. M. C. Carreño, S. García-Cerrada, A. Urbano, *Chem. Eur. J.*, **2003**, 9, 4118.

PARTE II

Capítulo 1 – Introdução

1. Preâmbulo	281
2. Relação estrutura – actividade biológica.....	282
3. Introdução aos canabinóides	288
4. Bibliografia	296

Capítulo 2 – Síntese de (Z)- e (E)-1-alkuil-4-estiril-1*H*-pirazóis com potencial actividade canabinóide

1. Síntese de (Z)- e (E)-1-alkuil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1 <i>H</i> -pirazóis	299
2. Caracterização estrutural dos compostos sintetizados	306
3. Procedimento experimental	330
4. Bibliografia	349

Capítulo 3 – Síntese de 1-alkuil-3- e 5-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis clorados com potencial actividade canabinóide

1. Introdução	353
2. Desenvolvimento de um método de síntese de 1-alkuil-3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis	354
3. Modificação do método de síntese de 1-alkuil-3(5)-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis.....	363
4. Caracterização estrutural dos compostos sintetizados	371
5. Procedimento Experimental.....	436
6. Bibliografia	467

Capítulo 4 – Avaliação biológica de compostos com potencial actividade canabinóide: ensaios de “binding” – união competitiva de radioligandos

1. Introdução	471
2. “Binding” - união competitiva de radioligandos.....	471
3. Análise dos resultados de “binding” de compostos do tipo pirazol: ensaios de competição.....	476
4. Procedimento experimental	488
5. Bibliografia	492

Conclusões gerais

Conclusões gerais.....	495
------------------------	-----

Capítulo 1

Introdução

1. Preâmbulo	281
2. Relação estrutura – actividade biológica	282
2.1. Teoria dos receptores: conceitos básicos.....	282
2.2. Função dos diferentes grupos de ligação.....	284
3. Introdução aos canabinóides.....	288
3.1. Definição e actividade biológica dos canabinóides	288
3.2. Canabinóides derivados de pirazóis	293
4. Bibliografia	296

Introdução

1. Preâmbulo

Neste capítulo são apresentados, em primeiro lugar, alguns conceitos básicos de química medicinal importantes para o desenvolvimento de novos fármacos, em particular algumas considerações acerca da teoria dos receptores, que permitirão uma melhor compreensão das conclusões apresentadas, com base nos resultados obtidos nos ensaios de “binding” e também das relações entre a estrutura química e a actividade biológica. Num segundo ponto é apresentado um tipo de receptores específicos - os receptores do tipo canabinóide e discute-se a actividade biológica de compostos do tipo canabinóide.

O conhecimento dos complexos processos biológicos, da origem de doenças a nível molecular, e a aplicação destes conhecimentos no desenho e síntese de novos fármacos é o grande desafio que se coloca aos químicos orgânicos do nosso tempo. Muitos projectos de investigação têm vindo a ser desenvolvidos nesta área, surgindo a Química Orgânica actual intimamente ligada à Bioquímica, à Biologia Molecular e à Farmacologia.

Conhecida a estrutura de um composto biologicamente activo, o químico poderá dar início a estudos de estrutura - actividade na tentativa de encontrar fármacos mais eficazes e tentar descobrir quais as partes da molécula que contribuem para a actividade biológica demonstrada. Para isso o químico terá de sintetizar uma série de compostos semelhantes ao composto que se sabe que é biologicamente activo mas, que apresentem pequenas variações entre si, como sejam, alteração do substituinte e da sua posição ou do tamanho da cadeia, por exemplo, e proceder à sua avaliação biológica comparando-os entre si e com a molécula biologicamente activa. Assim será possível identificar quais são os grupos essenciais para a actividade biológica. São estudos de estrutura - actividade de compostos do tipo canabinóide que apresentamos nesta segunda parte do trabalho. Nos capítulos 2 e 3 será descrita a síntese de novos compostos com potencial actividade canabinóide e no capítulo 4 são apresentados os estudos de avaliação biológica e a discussão dos resultados obtidos.

2. Relação estrutura – actividade biológica

2.1. Teoria dos receptores: conceitos básicos

A maior parte dos fármacos podem actuar ao nível das proteínas, nomeadamente de enzimas ou de receptores. Os fármacos que interactuam com receptores são os mais importantes em medicina, porque permitem a inibição da dor (analgésicos), e o tratamento de doenças tais como depressão, psicoses, doenças degenerativas (como a doença de Parkinson), doenças cardiovasculares, asma, entre outras.

A comunicação entre o cérebro e a espinal medula faz-se através dos nervos. As mensagens são enviadas sob a forma de impulsos eléctricos que vão desde as células nervosas até às células alvo. No entanto as células nervosas não estão directamente ligadas às células alvo, entre elas existe um espaço (cerca de 100 Å) e na superfície da célula alvo encontra-se ligado um receptor (proteína). A ligação de um mensageiro químico (ou um fármaco) a esse receptor poderá ou não desencadear uma acção biológica. Veremos de que tipo são essas ligações entre o mensageiro e o receptor e como determinam a actividade biológica de uma determinada molécula.

As ligações entre o mensageiro e o receptor podem ser iónicas, ligações de hidrogénio, interacções de Van der Waals, interacções do tipo dipolo-dipolo e ainda dipolo-dipolo induzido.¹ As conformações adoptadas pelo mensageiro (molécula) e pelo receptor visam tornar mais fortes essas ligações de modo a minimizar a energia do sistema. Assim as forças de ligação devem ser fortes o suficiente para alterar a forma do receptor, mas não tão fortes que não permitam a libertação do mensageiro (à semelhança do que acontece nas interacções enzima - substrato). Como exemplo apresentamos na figura 53 um esquema exemplificativo das várias forças envolvidas na ligação receptor – mensageiro (fármaco).

Este fármaco hipotético apresenta um anel aromático que pode participar em ligações de Van der Waals, um grupo álcool que pode estar envolvido em ligações de hidrogénio e um átomo de azoto carregado positivamente que poderá participar em ligações iónicas ou interacções electrostáticas (mais adiante veremos a importância de cada uma destas funcionalidades na relação estrutura - actividade biológica). Este fármaco hipotético possui então três grupos ou locais de ligação. As ligações devem formar-se todas

e ao mesmo tempo, uma vez que o fármaco se liga ao receptor, envia a mensagem e se separa dele, sendo este processo muito rápido.

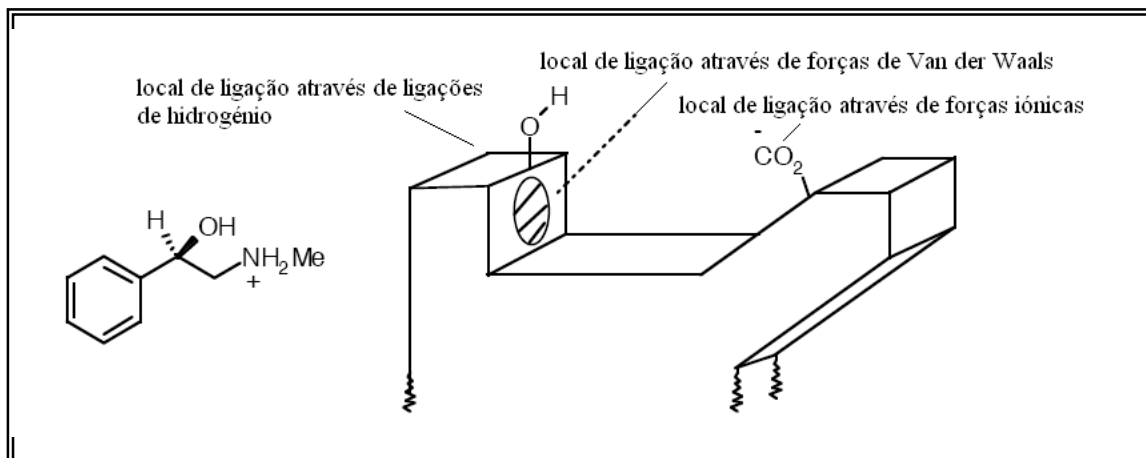


Figura 53 – Exemplo de uma interacção mensageiro (fármaco) – receptor hipotético.

Quando se pensa em desenvolver um fármaco para interagir com um determinado receptor deve ter-se uma noção dos grupos de ligação presentes no receptor e conhecer os critérios para que essa interacção seja bem sucedida. Assim se pretendemos que esse fármaco seja um agonista, isto é altere o receptor de modo a desencadear uma resposta biológica, este deverá:

- Possuir o número correcto de locais ou grupos de ligação (“binding” groups).
- Esses grupos de ligação deverão estar correctamente posicionados para que se formem todas as ligações e ao mesmo tempo (**Figura 54**).
- O fármaco deverá ter o tamanho certo.

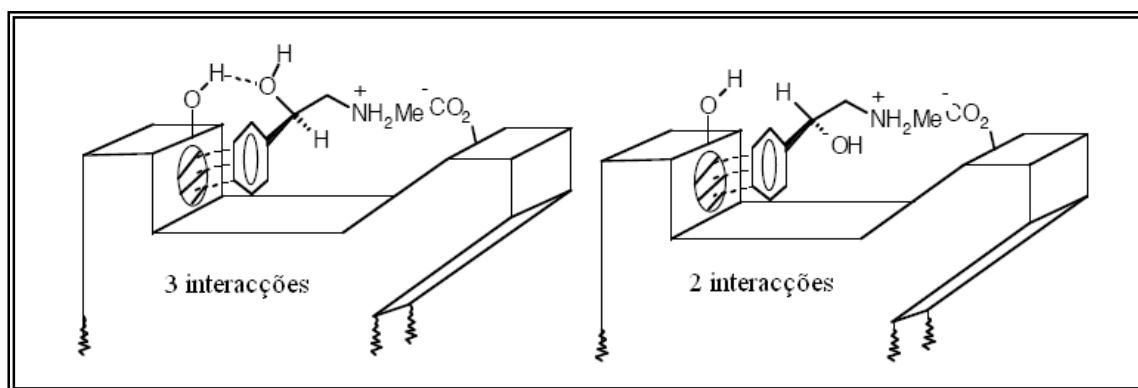


Figura 54 – Interações entre um par de enantiómeros do mensageiro (fármaco) e o receptor.

Por exemplo, na figura 54 um dos enantiómeros (o que está representado à direita) não apresenta os grupos de ligação correctamente posicionados e por isso só se estabelecem duas interacções.

O correcto posicionamento dos grupos de ligação na molécula é que vai determinar se o fármaco é activo ou não. O resto da estrutura serve apenas de suporte a estes grupos. Por isso é possível que diferentes moléculas sejam activas perante o mesmo receptor, desde que todas elas possuam os grupos de ligação nas posições correctas.

Contudo existe outra limitação importante, que tem a ver com o tamanho e a forma da molécula que se vai ligar ao receptor. É necessário ter uma ideia do espaço existente no local de ligação ao receptor. Os grupos substituintes e as cadeias alquílicas podem ter um papel determinante no tamanho adequado da molécula. Por exemplo na molécula representada na figura 55, o grupo metilo do anel aromático tem como função evitar que a molécula penetre demasiado no local de ligação e a cadeia alquílica irá preencher o espaço vazio.¹

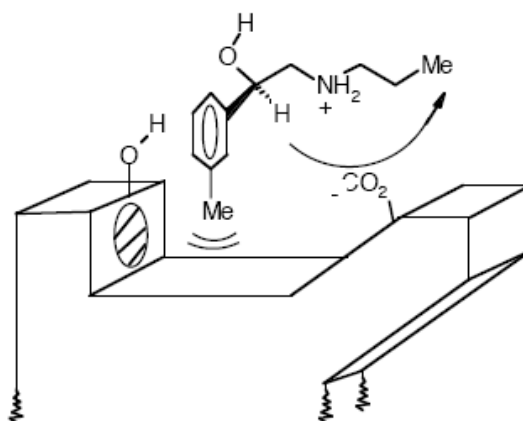


Figura 55 – Estrutura com um grupo metilo como substituinte e uma cadeia alquílica.

2.2. Função dos diferentes grupos de ligação

2.2.1. Função dos grupos hidroxilo

Os grupos hidroxilo estão normalmente envolvidos em ligações de hidrogénio (**Figura 56**). A conversão do grupo hidroxilo num éter metílico ou num éster pode destruir a ligação de hidrogénio ou quando não é destruída pode tornar-se menos forte devido a factores de impedimento estérico ou efeitos electrónicos (especialmente no caso do éster, devido às estruturas de ressonância do grupo carbonilo) (**Figura 57**).¹

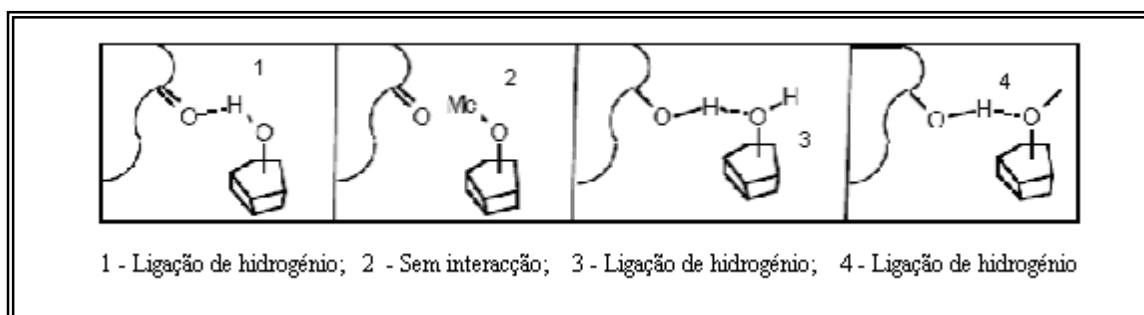


Figura 56 – Possíveis ligações de hidrogénio entre o fármaco e o receptor.

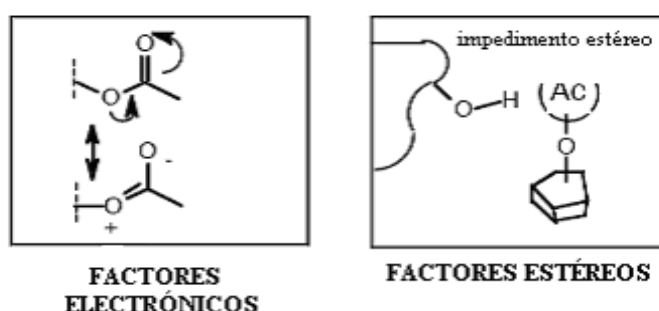


Figura 57 – Factores que podem tornar a ligação de hidrogénio menos forte.

2.2.2. Função dos grupos amina

Os grupos amina também podem estar envolvidos em ligações de hidrogénio ou mais frequentemente em ligações iónicas. O que foi dito relativamente aos grupos hidroxilo, também se aplica aqui. A conversão do grupo amina num grupo amida impede o par de electrões livre do nitrogénio de participar em ligações de hidrogénio, ou de captar um protão gerando deste modo um ião positivo, capaz de participar em ligações iónicas.¹

2.2.3. Função dos anéis aromáticos

Os anéis aromáticos estão normalmente envolvidos em interacções de Van der Waals com regiões planas do local de ligação. Se o anel não for aromático, mas sim hidrogenado, como o ciclo-hexano, a sua estrutura deixa de ser planar e as interacções de Van der Waals são mais fracas (**Figura 58**).¹

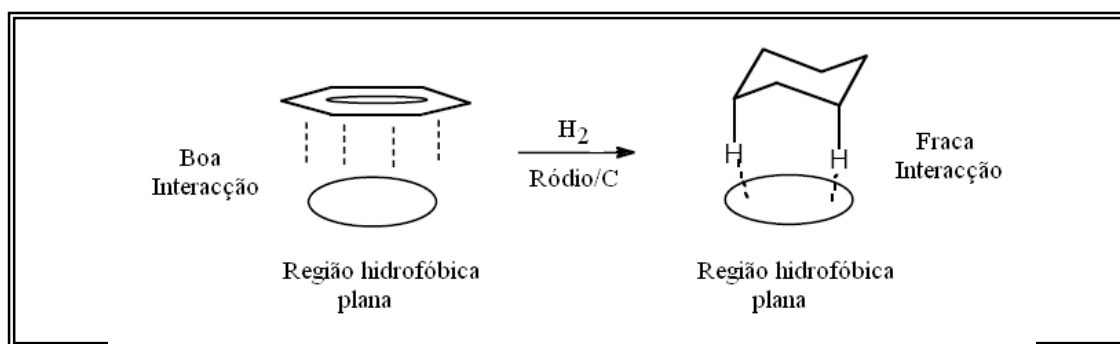


Figura 58 – Redução da eficiência das interações de Van der Waals devido à hidrogenação de anéis aromáticos.

2.2.4. Função das ligações duplas

As ligações duplas também intervêm em interações de Van der Waals com estruturas planas do receptor. Tal como acontece no caso dos anéis aromáticos, a redução das ligações duplas provoca o enfraquecimento das interações de Van der Waals (**Figura 59**).¹

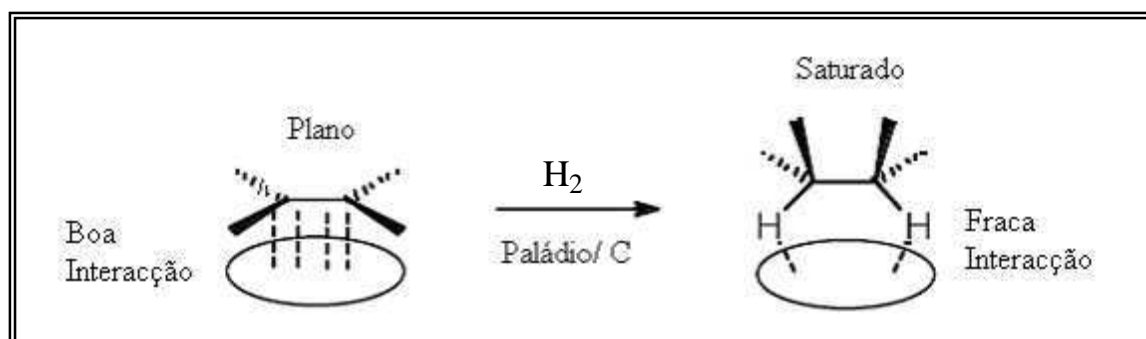


Figura 59 – Hidrogenação de alcenos e consequente diminuição da eficiência das interações de Van der Waals.

2.2.5. Função dos grupos cetona

Os grupos cetona podem estabelecer interações do tipo dipolo - dipolo. A redução da função cetona a álcool pode provocar o enfraquecimento de uma ligação de hidrogénio previamente estabelecida e certamente enfraquecerá a interação dipolo - dipolo.¹

2.2.6. Função dos átomos ou grupos de átomos isoelectrónicos

Os grupos SH, NH₂, e CH₃ são isoelectrónicos com o grupo OH, enquanto que o S, NH e CH₂ têm o mesmo número de electrões de valência do O. Estes átomos ou grupos de átomos equivalentes electronicamente podem ser usados para determinar se a presença de um grupo específico é importante na ligação ao receptor, permitindo-nos alterar a estrutura da molécula de uma forma controlada. Por exemplo, se substituirmos o grupo OH por um grupo maior como o SH, esta alteração não terá influência no carácter electrónico da molécula, mas o impedimento estéreo por exemplo torna-se mais significativo.¹

A estratégia usada para melhorar (ou diminuir) a interacção entre um fármaco e o seu receptor consiste em introduzir de forma controlada uma ou mais das seguintes alterações: ¹

- variar os substituintes;
- alterar o tamanho da estrutura;
- alterar o tamanho das cadeias;
- fazer variações nos anéis aromáticos, por exemplo introduzindo um anel heterocíclico ou alterando a posição dos substituintes;
- fundir anéis;
- substituir átomos ou grupos de átomos por outros átomos equivalentes;
- tornar a estrutura mais rígida.

Um dos objectivos deste trabalho envolvia a síntese de duas séries distintas de pirazóis e a avaliação biológica da sua afinidade para se ligarem a receptores canabinóides do tipo CB₁. Pretende-se encontrar novos compostos com potencial actividade canabinóide (um composto é visto como um potencial fármaco canabinóide se produzir *in vivo* quatro dos efeitos típicos do Δ^9 -THC). Impõe-se aqui a necessidade de perceber o que são canabinóides e a sua importância em Química Medicinal.

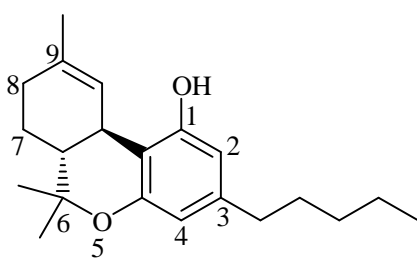
3. Introdução aos canabinóides

3.1. Definição e actividade biológica dos canabinóides

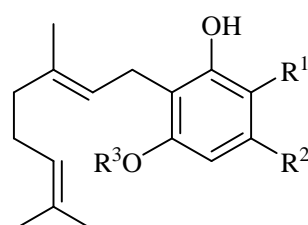
O termo canabinóide tem diferentes significados. Num sentido mais restrito refere-se aos compostos naturais fitocanabinóides, presentes na planta do cannabis (*Cannabis sativa*). Num sentido mais lato, inclui todos os compostos que se ligam aos receptores canabinóides e outros compostos que estejam estruturalmente relacionados com estes. Existem ainda os ligandos endógenos de receptores canabinóides, que são estruturalmente diferentes dos canabinóides naturais e são designados endocanabinóides. Inicialmente eram designados canabinóides todos os compostos com um esqueleto de 21 carbonos presentes na planta *Cannabis sativa* L. Uma definição mais moderna, considera canabinóides todos os compostos, naturais ou sintéticos, que interactivam com receptores canabinóides.²



O composto activo do cannabis, vulgarmente designado como marijuana, é o Δ^9 -THC (tetra-hidrocanabinol). Este é o composto que existe na planta em maior quantidade, mas existem outros cerca de 60, alguns em quantidades também significativas, pertencentes às famílias dos canabigeróis (CBG), canabidióis (CBD), e canabinocromenos (CBC).²⁻⁵

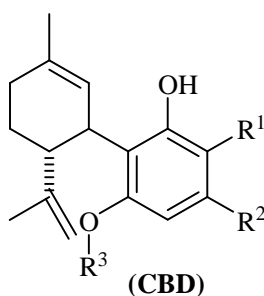


Δ^9 -THC



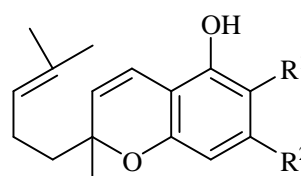
$R^1 = \text{H ou COOH}$
 $R^2 = \text{cadeias laterais C3 ou C5}$
 $R^3 = \text{H ou CH}_3$

(CBG)



$R^1 = \text{H ou COOH}$
 $R^2 = \text{cadeias laterais C1, C3, C4 ou C5}$
 $R^3 = \text{H ou CH}_3$

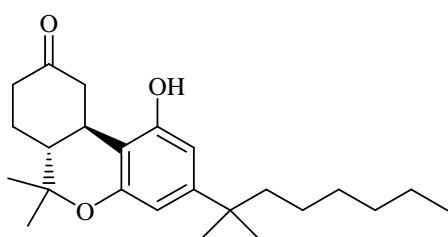
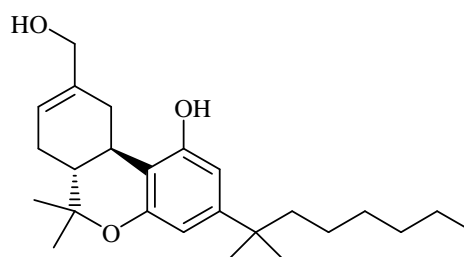
(CBD)



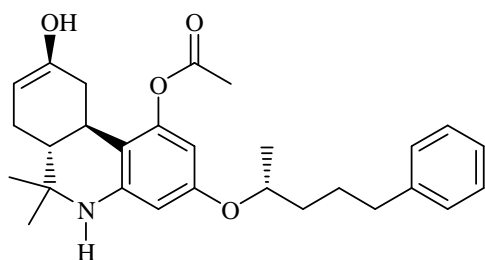
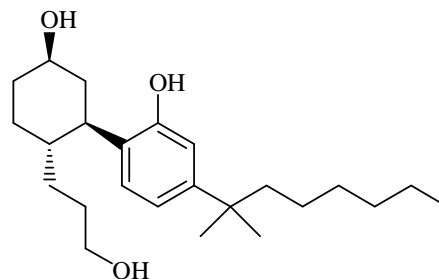
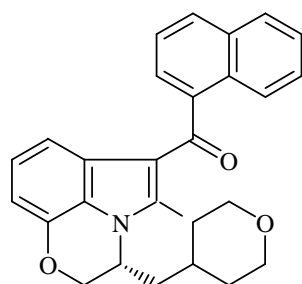
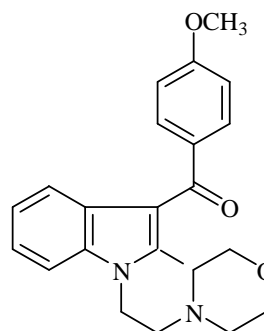
$R^1 = \text{H ou COOH}$
 $R^2 = \text{cadeias laterais C3 ou C5}$

(CBC)

As investigações sobre a actividade biológica destes compostos levaram à modificação estrutural dos mesmos e à síntese de novos derivados análogos aos naturais, que por isso são designados canabinóides clássicos. Os canabinóides clássicos mantêm na sua estrutura o sistema tricíclico contendo o núcleo de benzopirano tal como o Δ^9 -THC. Como exemplos deste tipo de compostos podemos citar a **nabilona**, o **HU-210** e o **HU-211** (Universidade Hebraica, Israel).²⁻⁵

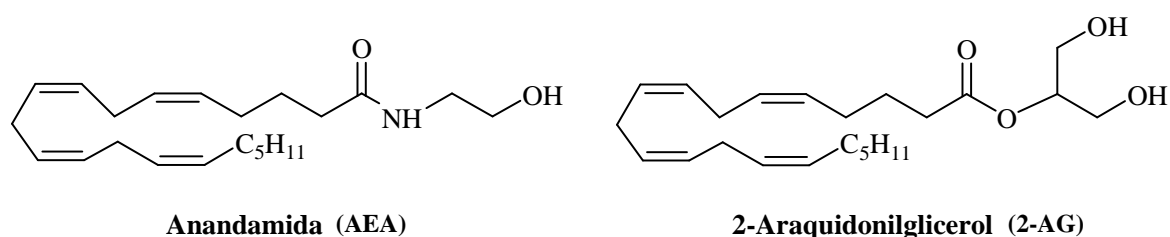
**Nabilona****HU-210**

Os canabinóides não clássicos incluem moléculas que têm um esqueleto estrutural diferente dos canabinóides naturais, por exemplo, o **levonantradol**, desenvolvido pelos laboratórios Pfizer, o **CP-55,940**, o **WIN-55,212-2** e a **pravadolina**.^{3,4}

**Levonantradol****CP-55,940****WIN-55, 212-2****Pravadolina**

Sabe-se que os canabinóides actuam através dos receptores CB₁ (clonados em 1990) e CB₂ (clonados em 1993). Ambos os receptores estão acoplados a proteínas G e os receptores CB₁ estão ainda acoplados a canais de iões cálcio e potássio e desta forma podem inibir a libertação de vários neurotransmissores. Os receptores do tipo CB₁ encontram-se em grandes concentrações no sistema nervoso central, mas existem também em alguns tecidos e órgãos periféricos, tais como neurónios, glândulas endócrinas, leucócitos, baço, coração, e partes dos sistemas reprodutor, urinário e gastrointestinal. Alguns receptores CB₁ estão presentes em terminais nervosos localizados quer no sistema nervoso central quer no sistema nervoso periférico, onde actuam, quando activados, como modeladores da libertação de neurotransmissores. Os receptores CB₁ estão presentes em elevadas concentrações no córtex cerebral, hipocampo e ganglia basal e estão associados aos processos cognitivos e de memória, de percepção, de dor e ainda com a função locomotora. Os receptores do tipo CB₂ estão presentes essencialmente nos tecidos imunitários, tais como leucócitos, baço e amígdalas.^{2,5-9}

A descoberta de receptores canabinóides foi acompanhada da demonstração da existência de agonistas endógenos deste tipo de receptores. Os mais importantes são a araquidoniletanolamina (anandamida) (**AEA**) e o 2-araquidonilglicerol (**2-AG**) que são eicosanóides derivados do ácido araquidónico. Estes compostos actuam como neuromoduladores ou neurotransmissores e juntamente com os seus receptores constituem o “sistema endocanabinóide”.⁷



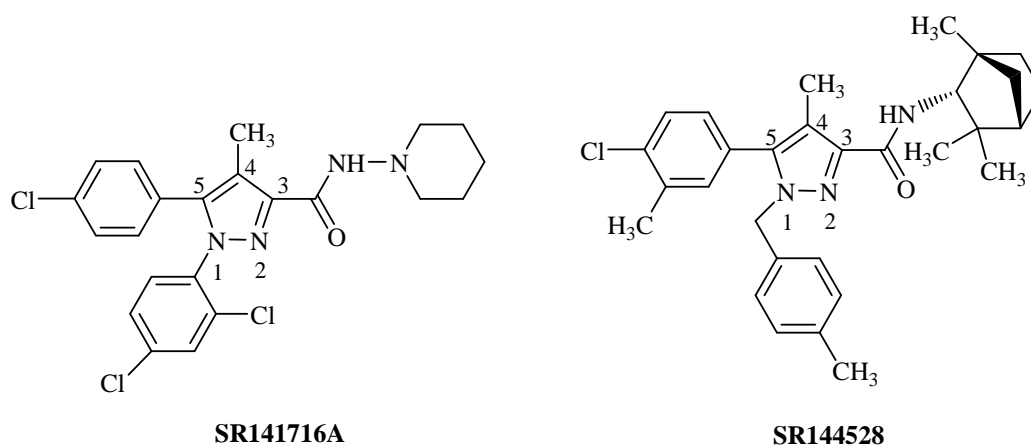
A identificação do (-)- Δ^9 -tetra-hidrocanabinol (**Δ^9 -THC**) como componente activo maioritário da marijuana (*Cannabis sativa*), a descoberta de ligandos sintéticos potentes e a identificação da anandamida e do araquidonilglicerol como ligandos endógenos de receptores canabinóides existentes no cérebro,^{5,8} contribuíram para o avanço da farmacologia e dos estudos relacionados com os mecanismos neurobiológicos e fisiológicos que possam explicar os efeitos dos canabinóides. Estas descobertas são

responsáveis pelo interesse actual na procura de novos fármacos canabinérgicos ou canabimiméticos com potencial aplicação terapêutica.

Desde há três décadas que a indústria farmacêutica tem investido na procura destes fármacos, mas até agora sem grandes sucessos.⁹ Para além dos canabinóides naturais muitos outros derivados sintéticos têm vindo a ser desenvolvidos ao longo dos últimos 30 anos. Alguns destes canabinóides sintéticos incluem o **CP-55,940** desenvolvido pela Pfizer, o **HU-210**, desenvolvido pela Universidade Hebraica (Israel), e o **WIN55,212-2**, um aminoalquilindol desenvolvido pela Winthrop.⁹ Outros dois importantes agonistas canabinóides para o tratamento da dor e inflamações encontram-se nesta fase em estudos preclínicos e foram desenvolvidos pelos laboratórios Novartis. O **BAY-387271** é um canabinóide agonista que actua ao nível do sistema nervoso central e que se encontra em estudos clínicos (fase II) com vista à sua aplicação no tratamento ou prevenção de ataques cardíacos.⁹

O interesse da indústria farmacêutica nos compostos canabinóides não é recente. Tradicionalmente os canabinóides eram usados como analgésicos, mesmo em doentes resistentes à morfina, como antieméticos no tratamento de náuseas associadas à quimioterapia,^{2,10} como antiespasmódicos, como estimuladores do apetite para pacientes com SIDA, ou com anorexia aguda associada a doenças cancerosas, no tratamento da epilepsia,^{2,10} como agentes redutores da pressão intraocular no tratamento do glaucoma^{2,7,10} e no tratamento do cancro.¹¹ No entanto, a neuroprotecção é uma área relativamente nova para os agonistas canabinóides, que se têm demonstrado eficazes no tratamento de doenças neurodegenerativas como a doença de Parkinson e a doença de Alzheimer.¹²⁻¹⁷ Várias companhias farmacêuticas têm em curso projectos de investigação que incidem na procura de novos antagonistas tipo CB₁. Muitos canabinóides agonistas não selectivos e antagonistas têm vindo a ser desenvolvidos. Este interesse é consequência dos resultados promissores e do sucesso clínico obtido com o rimonabant (**SR141716A**), o primeiro antagonista do receptor CB₁ que completou com sucesso os ensaios clínicos na fase III. Perspectiva-se a utilização deste composto no tratamento da obesidade e da dependência do tabaco. De facto, as áreas terapêuticas nas quais os antagonistas CB₁ são mais aplicados incluem o tratamento da obesidade, de toxicodependências e de distúrbios do sistema nervoso central.⁹ Além do rimonabant (**SR141716A**) são conhecidos outros canabinóides antagonistas, por exemplo o **AM251**, o **AM281** e o **LY320135**.⁵

Os pirazóis possuem um lugar de destaque na química dos canabinóides. Em 1994, a empresa Sanofi (actualmente Sanofi-Aventis) apresentou o **SR141716A (rimonabant)**, um diarilpirazol, como sendo o primeiro canabinóide antagonista com afinidade nanomolar e que tem vindo a ser aplicado no tratamento de psicoses, distúrbios alimentares ou perdas de memória.^{15,18} Em 1997 um derivado do rimonabant, o **SR144528**, foi identificado como sendo um antagonista de receptores do tipo CB₂. Tem potenciais aplicações terapêuticas no tratamento da artrite reumatóide, da esclerose múltipla, da psoríase, da asma e de infecções diversas.¹⁵ Estudos de estrutura – actividade de uma série de derivados análogos ao **SR141716A** sugerem que as propriedades dos substituintes nas posições 1 e 5 são responsáveis pela actividade antagonista.^{4,15}

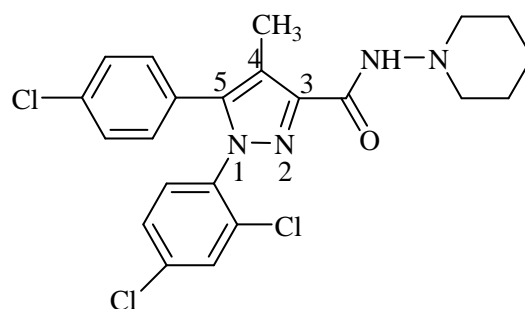


Muitos dos canabinóides que já têm aplicação terapêutica apresentam efeitos secundários indesejáveis. As principais complicações relacionadas com o uso clínico de canabinóides são problemas de distorção da realidade, de euforia e disforia, alterações na coordenação, memória e concentração, alucinações, perda de personalidade e paranóia, disfunções cardiovasculares e respiratórias. Muitas companhias farmacêuticas tais como a Bayer, a Endo, a Astra, a “GW Pharmaceuticals” e a “Kadmus Pharmaceuticals” entre outras, têm actualmente em desenvolvimento programas de investigação na área dos canabinóides.⁵ Estas companhias procuram obviamente novos fármacos canabinérgicos eficazes e que não possuam os efeitos secundários indesejáveis.

Os dados do CMCR (“Center for Medicinal Cannabis Research”)¹⁹ revelam que a investigação na área dos canabinóides tem vindo a expandir-se, revelando-se uma área de investigação de grande interesse e com inúmeras possibilidades de aplicação terapêutica.

3.2. Canabinóides derivados de pirazóis

Esta classe de canabinóides apresenta como protótipos o **SR141716A** e o **SR144528**. Foram efectuados estudos de estrutura-actividade usando o **SR141716A** como modelo, para avaliar a relação entre a estrutura e a afinidade de derivados deste composto para receptores canabinóides do tipo CB₁. Das



SR141716A

várias conclusões que estes estudos permitiram retirar ⁴ destacam-se as seguintes:

- a afinidade de compostos contendo o núcleo de pirazol aumenta se existir um grupo arilo na posição 5 do núcleo do pirazol em vez de uma cadeia alquílica;
- um dos substituintes ideais em N-1 é o grupo 2,4-diclorofenilo. Contudo a introdução de uma cadeia alquílica com 3-7 átomos de carbono pode substituir este grupo mantendo a afinidade do composto. Assim não é essencial que em N-1 exista um anel aromático;
- é importante a presença de um átomo de cloro ou de um grupo alquilo na posição 4 do anel aromático da posição 5;
- a presença de um substituinte mais volumoso que o hidrogénio, por exemplo, o grupo metilo, o átomo de bromo ou de iodo em C-4 aumenta a afinidade;
- a substituição do grupo amida da posição 3 no **SR141716A** por um anel de 5-7 lados ou pelo ciclo-hexano não altera a afinidade. No entanto, a substituição de grupos cíclicos por cadeias alquílicas lineares pode conduzir a uma diminuição da afinidade.

Apenas se consideraram estudos que referem a afinidade de compostos derivados de pirazóis para receptores do tipo CB₁, porque é este tipo de receptores que são objecto deste trabalho.

Neste trabalho foram sintetizadas duas séries de pirazóis, derivados de (*E*)- e (*Z*)-1-alquil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**Figura 60**) e derivados de 1-alquil-3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis e de 1-alquil-5-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**Figura 61**).

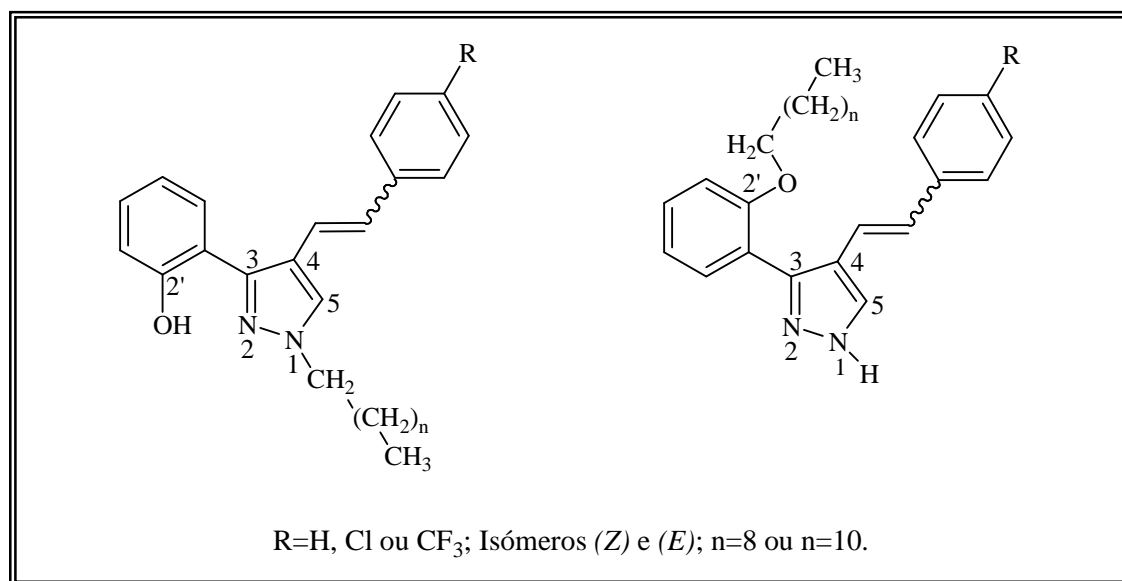


Figura 60 – Derivados de (E)- e (Z)-1-alkil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis (Série 1).

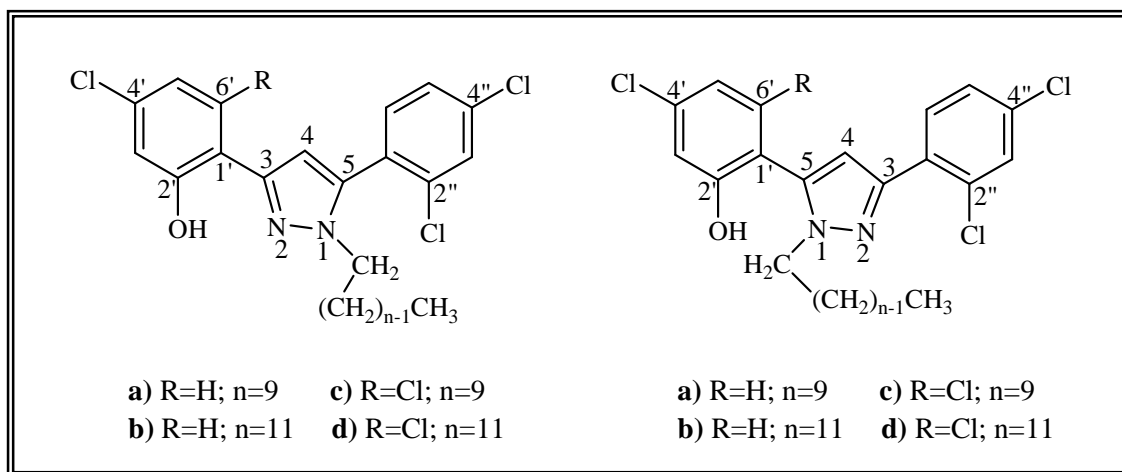


Figura 61 – Derivados de 1-alkil-3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis e de 1-alkil-5-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis (Série 2).

Atendendo aos estudos de estrutura-atividade descritos anteriormente considera-se que os compostos sintetizados apresentam na sua estrutura requisitos importantes para apresentarem afinidade com receptores CB₁, que são:

- a presença de um anel aromático em C-3 (nos compostos da série 1) e em C-3 e C-5 (nos compostos da série 2);

- a presença de átomos de cloro nos anéis aromáticos das posições C-3 e C-5 dos compostos da série 2;
- a presença de um grupo volumoso em C-4, com diferente estereoquímica, nos compostos da série 1;
- a presença de uma cadeia alquílica em N-1 ou ligada ao oxigénio do grupo 2'-OH. O facto de existirem na série 1 compostos com o grupo hidroxilo livre e outros com o grupo hidroxilo protegido permitirá retirar conclusões quanto ao envolvimento deste grupo em ligações de hidrogénio.

A síntese destes compostos será descrita no Capítulo 2 (compostos da série 1) e no Capítulo 3 (compostos da série 2). A avaliação biológica destes compostos é um assunto tratado no Capítulo 4.

4. Bibliografia

1. J. Wingstrand, *An Introduction to Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, Dept. Of Organic Chemistry, Lund University, **2005**, p. 1.
2. F. Grotenhermen, E. Russo, *Cannabis and Cannabinoids: Pharmacology, Toxicology and Therapeutic Potencial*, The Haworth Integrative Healing Press, **2002**, Nova Iorque, p. 21.
3. M. L. López Rodríguez, A. Viso, S. Ortega-Gutiérrez, I. Díaz-Laviada, *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2005**, 5, 97.
4. L. W. Padgett, *Life Sci.*, **2005**, 77, 1767.
5. R. G. Pertwee, *Life Sci.*, **2005**, 76, 1307.
6. F. Chaperon, M. H. Thiebot, *Crit. Rev. Neurobiol.*, **1999**, 13, 243.
7. S. K. Kulkarni, I. Ninan, *Indian J. Pharm.*, **2001**, 33, 170.
8. a) M. Steffens, J. Zentner, J. Honegger, T. J. Feuerstein, *Biochem. Pharmacol.*, **2005**, 69, 169. b) U. Herzberg, E. Eliav, G. J. Bennett, I. J. Kopin, *Neurosci. Lett.* **1997**, 221, 157.
9. A. Makriyannis, R. Mechoulam, D. Piomelli, *Neuropharmacol.*, **2005**, 48, 1068.
10. E. M. Nakamura-Palacios, J. M. Moerschbaecher, L. A. Barker, *CNS Drug Rev.*, **1999**, 5, 43.
11. M. Guzmán, *Nature Rev. (Câncer)*, **2003**, 3, 745.
12. R. R. Leker, R. Mechoulam, H. Ovadia, *Stroke*, **2003**, 34, 2000.
13. J. Martinez-Orgado, B. Fernandez-Frutos, R. Gonzalez, E. Romero, L. Uriguen, J. Romero, M. P. Viveros, *Brain Res. Mol. Brain Res.* **2003**, 114, 132.
14. T. Nagayama, A. D. Sinor, R. P. Simon, J. Chen, S. H. Graham, K. Jin, D. A. Greenberg, *J. Neurosci.*, **1999**, 19, 2987.
15. Ver referência 10 do Capítulo 2 da Parte I.
16. B. G. Ramírez, C. Blázquez, T. Gómez del Pulgar, M. Guzmán, M. L. de Ceballos, *J. Neurosci.*, **2005**, 25, 1904.
17. Shou-Yuan Zhuang, D. Bridges, E. Grigorenko, S. McCloud, A. Boon, R. E. Hampson, S. A. Deadwyler, *Neuropharmacol.*, **2005**, 48, 1086.
18. M. A. M. Carai, G. Colombo, G. L. Gessa, *Life Sci.*, **2005**, 77, 2339.
19. I. Grant, *Neuropharmacol.*, **2005**, 48, 1067.

Capítulo 2

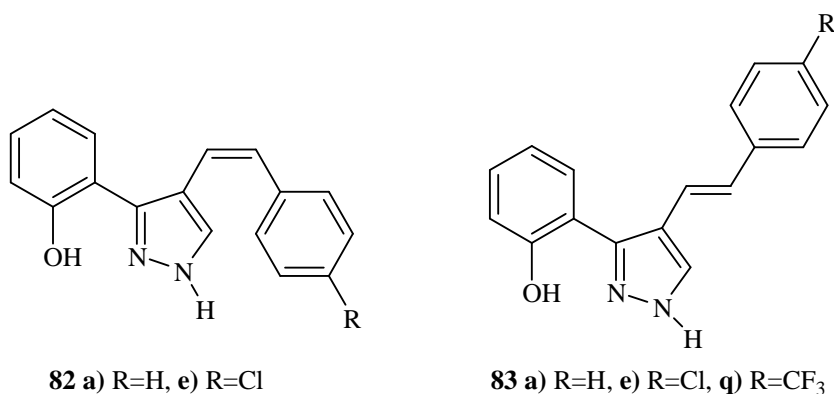
Síntese de (*Z*)- e (*E*)-1-Alquil-4-estiril-1*H*-pirazóis
com Potencial Actividade Canabinóide

1. Síntese de (Z)- e (E)-1-alkil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis.....	299
1.1. Nomenclatura dos compostos sintetizados nesta parte do trabalho	300
1.2. N-alkilação de (Z)- e (E)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis.....	301
2. Caracterização estrutural dos compostos sintetizados	306
2.1. Caracterização por RMN.....	306
2.2. Caracterização por espectrometria de massa	326
3. Procedimento experimental	330
3.1. Reagentes, solventes, sílicas e equipamento utilizados	330
3.2. N-alkilação de (Z)- e (E)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis.....	330
Anexo 4.....	347
4. Bibliografia.....	349

Síntese de (Z)- e (E)-1-Alquil-4-estiril-1H-pirazóis com Potencial Actividade Canabinóide

1. Síntese de (Z)- e (E)-1-alkuil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis

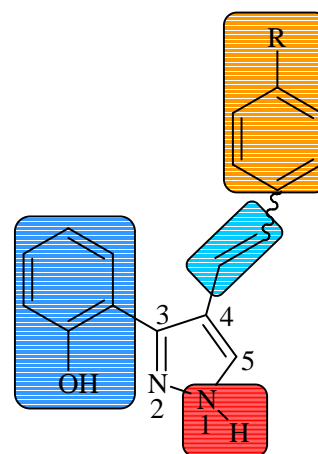
Na primeira parte deste trabalho foram sintetizados vários derivados de (Z)- e (E)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis. Nesta fase pretende-se usar os derivados (**82a,e**) e (**83a,e,q**) como precursores para a síntese de novos derivados de pirazóis contendo cadeias alifáticas em N-1. O objectivo principal consiste na obtenção de novos compostos com potencial actividade canabinóide e na avaliação biológica destes compostos no que se refere ao seu potencial como ligandos para receptores canabinóides. A avaliação biológica é um assunto que foi remetido para o quarto capítulo da segunda parte desta dissertação. Neste capítulo, descreve-se a síntese de (Z)- e (E)-1-alkuil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis e a sua caracterização estrutural.



Tendo em conta a diversidade estrutural de canabinóides (clássicos, bicíclicos, derivados da anandamida, aminoalkuilindóis, diarilpirazóis) é difícil imaginar como estas diferentes classes de compostos se ligam a um mesmo receptor. Estudos de estrutura-actividade sugerem que em todos estes compostos existem 3 requisitos essenciais para a ligação ao receptor:

- um grupo hidroxilo que pode estabelecer ligações de hidrogénio;
- anéis aromáticos que conferem planaridade à molécula e também intervêm em interacções de Van der Waals;
- a presença de uma cadeia lateral alquílica.

Dado que os (*Z*)- e (*E*)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis já possuem alguns destes requisitos estruturais (o grupo hidroxilo fenólico, anéis aromáticos e um sistema vinílico que podem intervir em interacções de Van der Waals), com excepção da cadeia alifática, decidiu-se introduzir nos compostos (**82a,e**) e (**83a,e,q**) uma cadeia alifática de tamanho variável (10 e 12 átomos de carbono) em N-1, que pode ter um papel determinante no tamanho adequado da molécula para permitir a ligação ao receptor, tornando assim os pirazóis (**82a,e**) e (**83a,e,q**) compostos com potencial actividade canabinóide.

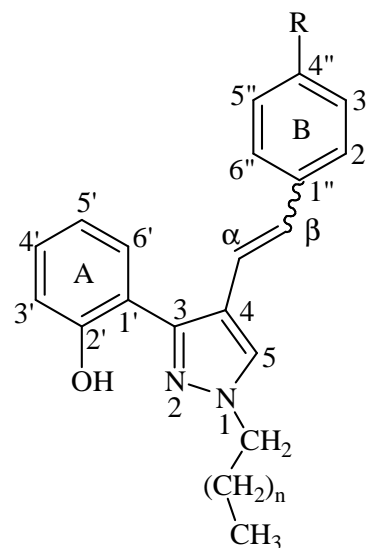


Isómeros (*Z*) e (*E*)

1.1. Nomenclatura dos compostos sintetizados nesta parte do trabalho

1.1.1. 1-Alquil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis

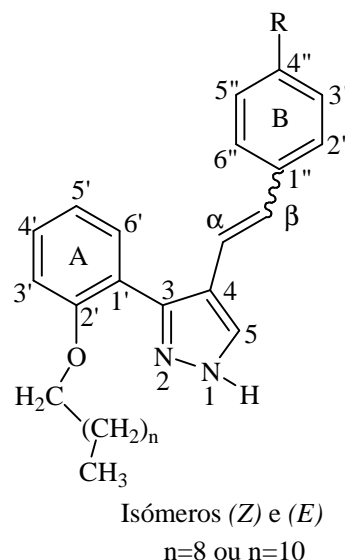
Estes pirazóis são semelhantes aos pirazóis apresentados no capítulo 2, sendo a única diferença o facto de possuírem uma cadeia alquílica ligada ao átomo de azoto do 1*H*-pirazol. Nestes casos a numeração do anel do pirazol deve começar pelo átomo de azoto ao qual se liga a cadeia, sendo-lhe atribuído o número 1 e ao outro azoto atribui-se o número 2. A cadeia alquílica é numerada de 1 a 10 ou de 1 a 12, dependendo do seu tamanho, sendo o número 1 atribuído ao carbono directamente ligado ao átomo de azoto. Estes pirazóis são genericamente designados como 1-alkil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis. No caso da cadeia ter 10 átomos de carbono então são designados 1-decil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis e 1-dodecil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis quando apresentam uma cadeia com 12 átomos de carbono.



Isómeros (*Z*) e (*E*)
n=8 ou n=10

1.1.2. 3(5)-(2-Alquiloxifenil)-4-estiril-1H-pirazóis

Estes compostos apresentam uma estrutura muito semelhante à anterior. A única diferença é a posição da cadeia alquílica, que neste caso está ligada ao átomo de oxigénio. A numeração da estrutura e da cadeia é igual à anterior. Estes compostos são denominados genericamente como 3(5)-(2-alkiloxifenil)-4-estiril-1H-pirazóis. No caso da cadeia ter 10 átomos de carbono então são designados 3(5)-(2-deciloifenil)-4-estiril-1H-pirazóis e 3(5)-(2-dodeciloifenil)-4-estiril-1H-pirazóis quando apresentam uma cadeia com 12 átomos de carbono.



1.2. N-alkilação de (Z)- e (E)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis

A N-alkilação de pirazóis assimétricos pode teoricamente originar misturas de isómeros. Mecanisticamente, a N-alkilação de pirazóis não é simples, em meio neutro a reacção segue provavelmente um mecanismo do tipo S_E2' (**Figura 62**), enquanto que na presença de uma base forte ocorre a abstracção do protão dando origem ao anião do pirazol, que é a espécie reactiva e a reacção segue um mecanismo do tipo S_E2cB (**Figura 62**). Geralmente as reacções de alquilação ocorrem mais facilmente se o pirazol estiver na forma aniónica, razão pela qual a maioria destas reacções decorre em meio básico.^{1,2}

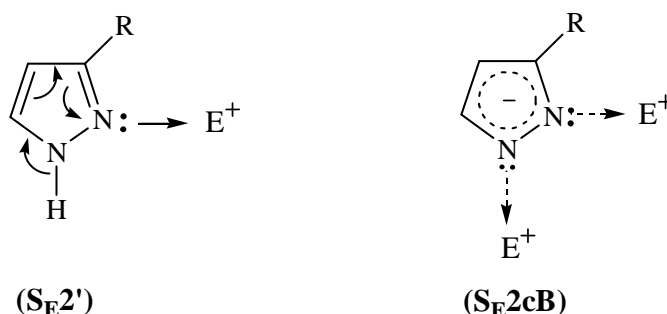


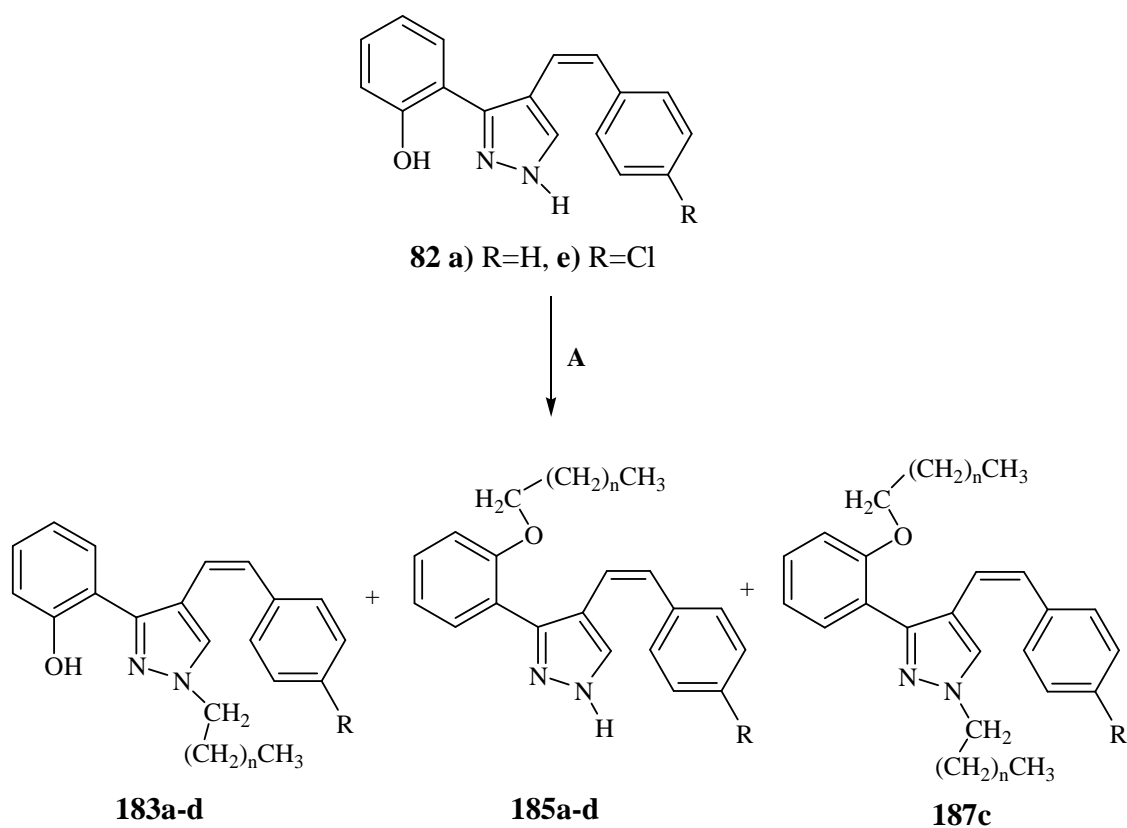
Figura 62 – Mecanismos da N-alkilação de pirazóis em meio neutro (S_E2') e em meio básico (S_E2cB).

Vários factores podem ter influência na orientação da *N*-alquilação ou *N*-arilação, nomeadamente as condições da reacção (ácidas ou básicas), o reagente alquilante e o solvente, os efeitos estéreos quer no pirazol quer no agente alquilante, a natureza tautomérica do pirazol e ainda o carácter nucleófilo dos azotos do anel do pirazol (que depende também dos efeitos electrónicos dos substituintes). Em geral substituintes sacadores de electrões orientam o ataque para o átomo de azoto mais afastado do substituinte, pelo contrário os substituintes dadores de electrões tornam mais nucleófilo o átomo de azoto mais próximo dando-se aí a substituição. Substituintes maiores deveriam dirigir o ataque para o átomo de azoto mais afastado e para agentes alquilantes volumosos espera-se que a substituição se dê em posições do anel menos impedidas.¹

No caso dos 4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**82a,e**) e (**83a,e,q**) a existência de uma ligação de hidrogénio entre o grupo hidroxilo fenólico e o N-2, deve dificultar a alquilação em N-2. Se o grupo hidroxilo fenólico não estiver protegido pode formar-se também o derivado alcoxlado. Posto isto, será interessante e é também um dos objectivos deste trabalho, averiguar quais são os isómeros que se formam na *N*-alquilação dos 4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**82a,e**) e (**83a,e,q**) em meio básico, e as proporções relativas destes isómeros.

A síntese de 1-alkil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**183a-d**) e (**184a-f**) é resultado dum processo de alquilação. Ao pirazol precursor (**82a,e**) ou (**83a,e,q**) dissolvido em acetona adicionaram-se 3 equivalentes molares de carbonato de potássio e 1,5 equivalentes molares do haleto de alkilo e a mistura reaccional foi refluxada por um período de tempo que varia entre 15 e 24 horas (**Esquemas 100 e 101**) (**Tabelas 41 e 42**). A reacção origina uma mistura de isómeros cuja separação é possível através de cromatografia em camada fina, usando como eluente uma mistura de éter de petróleo/acetato de etilo (9:1). Assim para além dos compostos pretendidos, os pirazóis contendo uma cadeia alifática no átomo de azoto mais afastado do grupo 2'-OH (**183a-d**) e (**184a-f**), obtiveram-se também os pirazóis com a cadeia alifática ligada ao átomo de oxigénio do grupo 2'-OH (**185a-d**) e (**186a-f**), e os pirazóis dialquilados contendo uma cadeia no átomo de oxigénio e outra ligada ao átomo de azoto mais afastado do grupo 2'-OH (**187c**) e (**188b,e,f**). Os compostos (**187**) e (**188**) não foram isolados em todos os derivados.

Nas tabelas 41 e 42 estão apresentados os rendimentos obtidos nas reacções de *N*-alkilação dos (Z)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis (**82a,e**) e dos (E)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis (**83a,e,q**), assim como os compostos que foram isolados na alkilação de cada um destes derivados. A quantidade de reagente alkilante usado foi a mesma em todas as reacções (1,5 equivalentes molares) e a evolução da reacção foi sendo controlada por tlc até se observar o desaparecimento completo do reagente de partida.



a) R=H; n= 8; b) R=H; n= 10;

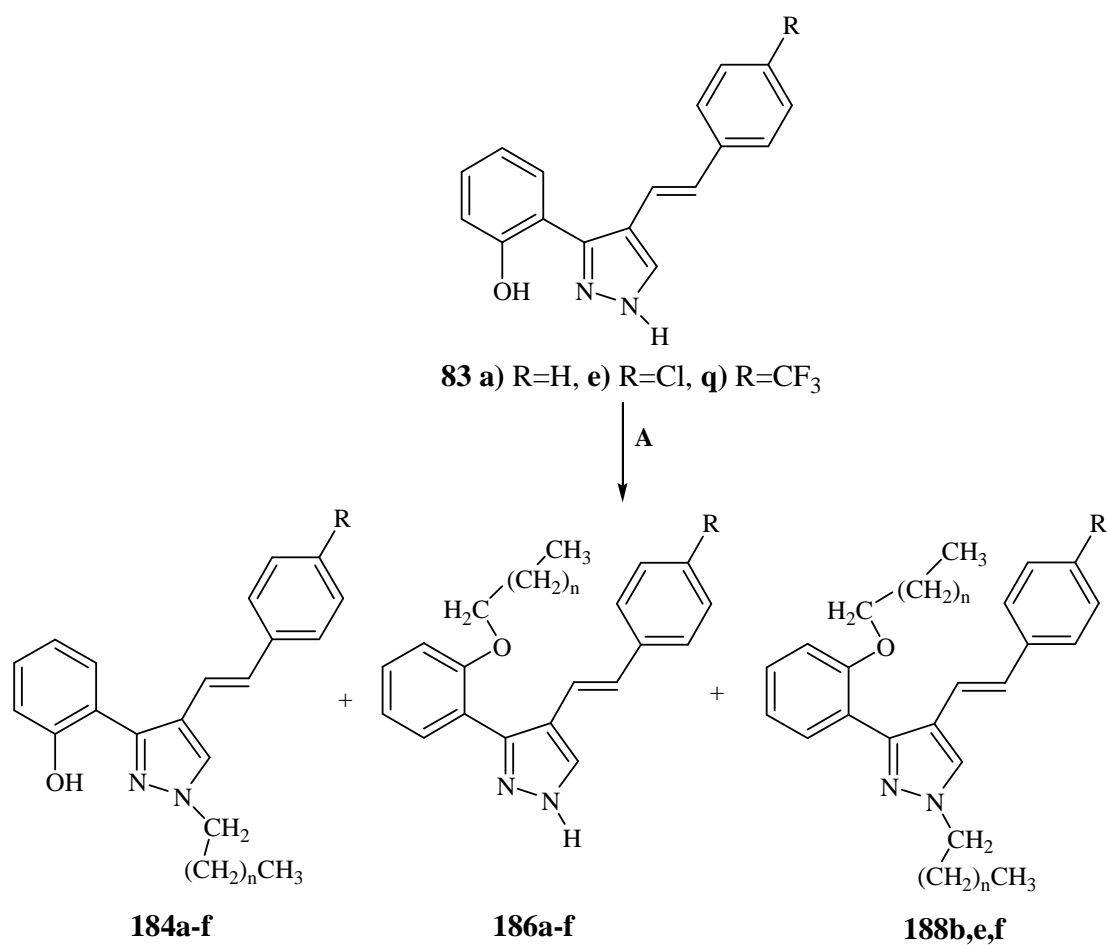
c) R=Cl; n= 8; d) R=Cl; n= 10;

A: K₂CO₃, BrCH₂(CH₂)_nCH₃ (n=8 ou n=10), acetona, sob N₂, refluxo.

Esquema 100

Substituinte	n	Tempo de reacção (horas)	Rendimentos %		
			183	185	187
a) R= H	8	17	75	16	—
b) R= H	10	15	65	15	—
c) R= Cl	8	17	59	18	2
d) R= Cl	10	17	73	16	—

Tabela 41 – Rendimentos da reacção de *N*-alquilação de (*Z*)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**82a,e**).



a) R=H; n= 8; b) R=H; n= 10;

c) R=Cl; n= 8; d) R=Cl; n= 10;

e) R=CF₃; n= 8; f) R=CF₃; n=10;

A: K₂CO₃, BrCH₂(CH₂)_nCH₃ (n=8 ou n=10),
acetona, sob N₂, refluxo.

Esquema 101

Substituente	n	Tempo de reacção (horas)	Rendimentos %		
			184	186	188
a) R= H	8	16	60	15	—
b) R= H	10	16	75	4	7
c) R= Cl	8	15	51	—	—
c) R= Cl*	8	15	43	9	—
d) R= Cl	10	24	83	16	—
e) R= CF ₃	8	16	77	12	5
f) R= CF ₃	10	18	40	10	4

Tabela 42 – Rendimentos da reacção de *N*-alquilação de (*E*)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis (**83a,e,q**).

* Foram usados 2,2 equivalentes molares de agente alquilante.

A análise das tabelas 41 e 42 permite concluir que:

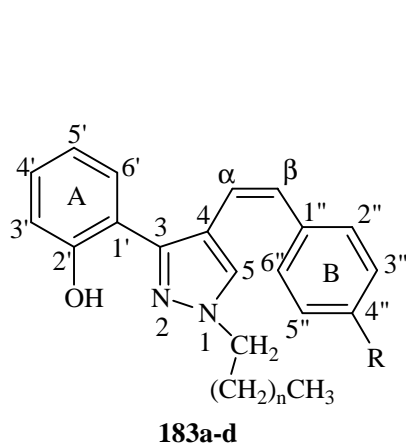
- em todas as reacções de *N*-alquilação dos diferentes derivados de (Z)- e (*E*)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis (**82a,e**) e (**83a,e,q**) são obtidos os derivados alquilados no átomo de azoto N-1 (**183** e **184**) e o composto alquilado no grupo hidroxilo (**185** e **186**), independentemente do substituinte presente no anel aromático do grupo estirilo. O composto alquilado em N-1 é o maioritário;
- os compostos dialquilados (**187**) e (**188**) foram obtidos apenas para alguns derivados e com baixos rendimentos;
- o composto dialquilado foi detectado na alquilação de alguns derivados que possuem grupos sacadores de electrões no anel aromático do grupo estirilo (**82e**) e (**83q**) e na alquilação do derivado não substituído (**83a**).

De acordo com os resultados obtidos concluiu-se que devido à existência de uma ponte de hidrogénio intramolecular entre o grupo 2'-hidroxilo (2'-OH) e o átomo de azoto que lhe está mais próximo (N-2), ocorre preferencialmente a monoalquilação em N-1, posição menos impedida, relativamente à monoalquilação no grupo 2'-hidroxilo como demonstram os rendimentos em que foram obtidos os compostos *N*-alquilados e *O*-alquilados. Obviamente a dialquilação ocorre no grupo 2'-hidroxilo.

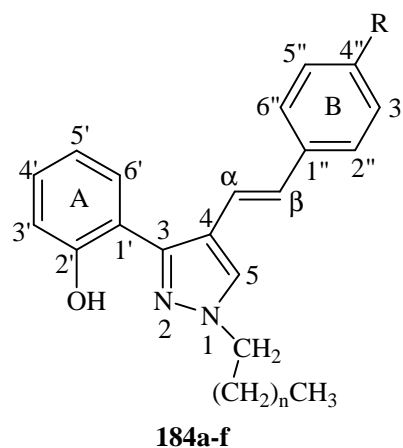
2. Caracterização estrutural dos compostos sintetizados

2.1. Caracterização por RMN

2.1.1. Caracterização de (Z)- e (E)-1-alkil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis



- a) R=H; n= 8; b) R=H; n= 10;
c) R=Cl; n= 8; d) R=Cl; n= 10;



- a) R=H; n= 8; b) R=H; n= 10;
c) R=Cl; n= 8; d) R=Cl; n= 10;
e) R=CF₃; n= 8; f) R=CF₃; n=10;

A caracterização estrutural dos pirazóis (**183a-d**) e (**184a-f**) é similar à dos pirazóis (**82a,e**) e (**83a,e,q**) e foi efectuada estabelecendo a comparação com os derivados (**82a,e**) e (**83a,e,q**).

Da análise dos espectros de RMN de ¹H dos pirazóis (**183a-d**) e (**184a-f**) [a figura 63 apresenta como exemplo o espectro de RMN de ¹H do derivado (**183d**)], destaca-se a presença de sinais característicos da cadeia alifática (**Tabelas 43 e 44**), que surgem como:

- um tripleto a $\delta = 0,86-0,87$ ppm devido à ressonância dos protões do grupo metilo terminal;
- um quinteto a $\delta = 1,75-1,90$ ppm correspondente à ressonância dos protões ligados ao carbono C-2 da cadeia alifática;
- um tripleto a $\delta = 3,95-4,11$ ppm devido à ressonância dos protões ligados ao carbono C-1.

A presença destes sinais na zona alifática do espectro de RMN de ^1H é a principal característica destes compostos e permite-nos distingui-los dos seus precursores (**82a,e**) e (**83a,e,q**) (Figura 64).

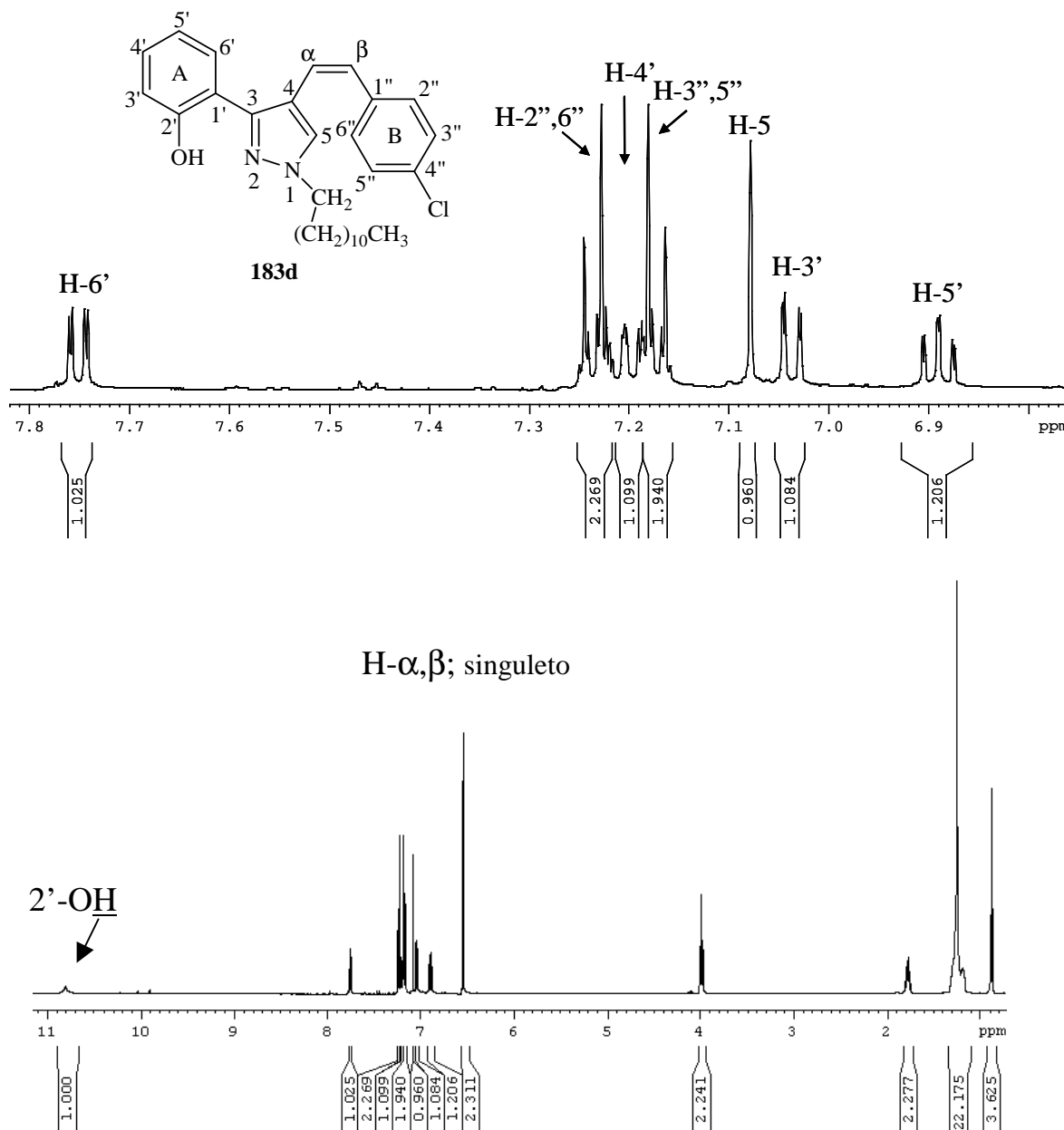


Figura 63 – Espectro de RMN de ^1H do (Z)-4-(4-cloroestiril)-1-dodecil-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (**183d**) e ampliação da zona aromática.

A distinção entre os derivados (**183a-d**) e (**184a-f**) é possível através da constante de acoplamento entre os prótons H- α e H- β . Nos derivados Z (**183a-d**) $J_{\text{H}\alpha\text{-H}\beta} = 11,8$ Hz e nos derivados E (**184a-f**) $J_{\text{H}\alpha\text{-H}\beta} = 16,1 - 16,2$ Hz. Os sinais devidos à ressonância de H- α e

de H- β surgem geralmente como sistemas AB (**Figura 65**). Nos derivados (**183c,d**) a presença do átomo de cloro, provoca um desvio na ressonância de H- β para o mesmo valor da frequência de ressonância de H- α . Nestes derivados o sinal devido à ressonância dos prótons H- α e H- β surge como um singuleto, com um integral correspondente a dois prótons (ver figura 63).

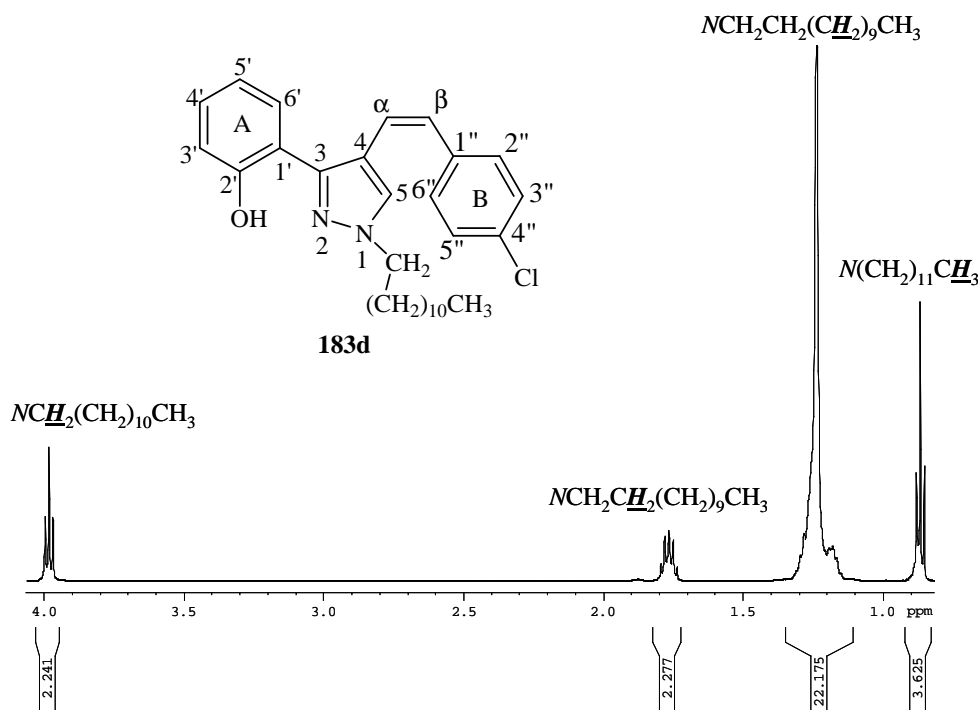


Figura 64 – Ampliação da zona alifática do espectro de RMN de ^1H do (Z)-4-(4-cloroestiril)-1-dodecil-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (**183d**).

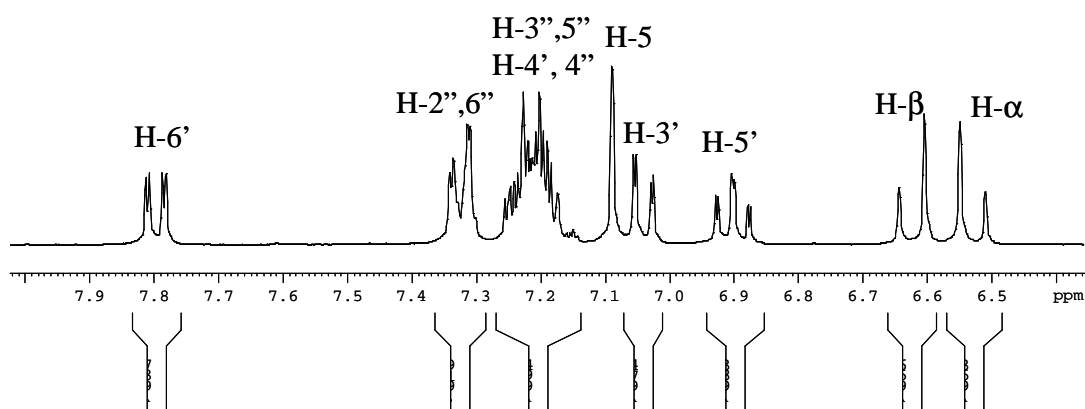


Figura 65 – Ampliação da zona aromática do espectro de RMN de ^1H do (Z)-1-decil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (**183a**).

Sinal \ Composto	183a R=H; n=9	183b R=H; n=11	183c R=Cl; n=9	183d R=Cl; n=11
$N(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$	0,87; t J 6,8 Hz	0,87; t J 6,6 Hz	0,87; t J 7,0 Hz	0,87; t J 7,0 Hz
$N(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_{n-2}\text{CH}_3$	1,24-1,29; m	1,24-1,30; m	1,19-1,29; m	1,24-1,29; m
$N\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{n-2}\text{CH}_3$	1,77; quint. J 7,0 Hz	1,75; quint. J 7,0 Hz	1,78; quint. J 7,2 Hz	1,77; quint. J 7,1 Hz
$N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{n-1}\text{CH}_3$	3,98; t J 7,0 Hz	3,95; t J 7,0 Hz	4,00; t J 7,2 Hz	3,98; t J 7,1 Hz
H- α	6,53; AB J 11,8 Hz	6,52; AB J 11,8 Hz	6,55; s	6,54; s
H- β	6,62; AB J 11,8 Hz	6,61; AB J 11,8 Hz	6,55; s	6,54; s
H-5	7,09; s	7,07; s	7,09; s	7,08; s
H-3'	7,04; dd J 8,2 e 1,2 Hz	7,03; dd J 7,8 e 0,8 Hz	7,04; dd J 8,0 e 1,2 Hz	7,04; dd J 8,0 e 1,2 Hz
H-4'	7,15-7,25; m	7,16-7,24; m	7,22; ddd J 8,0; 7,6 e 1,6 Hz	7,21; ddd J 8,0; 7,6 e 1,7 Hz
H-5'	6,90; ddd J 7,5; 7,6 e 1,2 Hz	6,89; ddd J 7,4; 7,7 e 0,8 Hz	6,90; ddd J 7,6; 7,7 e 1,2 Hz	6,89; ddd J 7,6; 7,7 e 1,2 Hz
H-6'	7,80; dd J 7,6 e 1,6 Hz	7,79; dd J 7,7 e 1,5 Hz	7,76; dd J 7,7 e 1,6 Hz	7,75; dd J 7,7 e 1,7 Hz
H-2'',6''	7,32; dd J 7,9 e 1,6 Hz	7,31; dd J 7,5 e 1,7 Hz	7,25; d J 8,6 Hz	7,24; d J 8,6 Hz
H-3'',5''	7,15-7,25; m	7,16-7,24; m	7,18; d J 8,6 Hz	7,17; d J 8,6 Hz
H-4''	7,15-7,25; m	7,16-7,24; m	—	—
2'-OH	10,83; s	10,83; s	10,80; s	10,81; s

Tabela 43 – Desvios químicos (ppm, em relação a TMS) de RMN de ^1H de (Z)-1-alkil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis (**183a-d**).

Nos espectros de RMN de ^1H dos derivados (**184a-f**) a ressonância de cada um dos prótons H- α e H- β surge como um duplete bem individualizado encontrando-se o próton H- α mais desprotegido do que o H- β (**Figura 66**).

A comparação dos espectros de RMN de ^1H dos pirazóis (**183a-d**) e (**184a-f**) com os dos derivados (**82a,e**) e (**83a,e,q**) permite-nos verificar que os prótons do anel A não sofrem alterações na forma dos sinais, nem desvios acentuados, devido à introdução da cadeia alquílica em N-1. Os desvios mais significativos são observados para as ressonâncias dos prótons H-5, H- α e H- β . A presença de uma cadeia em N-1 provoca efeitos análogos na ressonância de H-5, nos isómeros *Z* e *E*. Assim, nos isómeros *Z* (**183a-d**) a presença da cadeia alifática provoca um desvio da ressonância do próton H-5 para frequências mais baixas ($\Delta\delta = -0,23$ a $-0,26$ ppm), e nos isómeros *E* (**184a-f**) a ressonância de H-5 sofre também um desvio para menores valores de frequência ($\Delta\delta = -0,22$ a $-0,26$ ppm). Devido ao impedimento estérico, no isómero *Z* o anel B estará não coplanar com o anel do pirazol, logo maior é o efeito anisotrópico protector em H-5, que por isso surge a menores valores de frequência nos isómeros *Z* (**Figuras 65 e 66**). Os prótons H- α e H- β também estão mais protegidos no isómero *Z* pelo mesmo motivo. A ressonância do próton do grupo 2'-OH sofre desvios de $\Delta\delta = +0,25$ a $+0,27$ ppm e $\Delta\delta = +0,35$ a $+0,49$ ppm para maiores valores de frequência nos derivados (**183a-d**) e (**184a-f**), o que indica que a ligação de hidrogénio nestes derivados é mais forte (o átomo de hidrogénio está mais fixo). Não se verificaram alterações significativas nas frequências de ressonância dos prótons do anel B nos derivados (**183a-d**) e (**184a-f**), quando comparadas com as frequências de ressonância destes prótons nos compostos precursores (**82a,e**) e (**83a,e,q**).

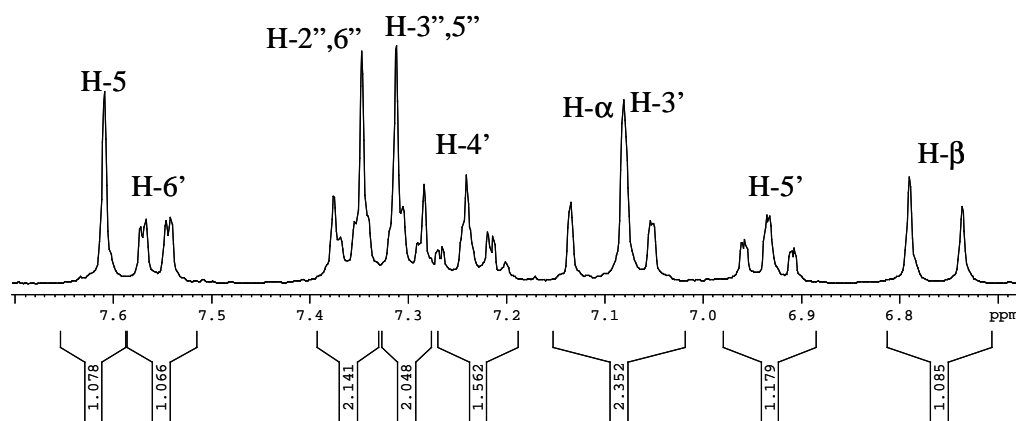


Figura 66 – Ampliação da zona aromática do espectro de RMN de ^1H do (*E*)-4-(4-cloroestiril)-1-decil-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (**184c**).

A principal característica dos espectros de RMN de ^{13}C dos 1-alkil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis (**183a-d**) e (**184a-f**) [a figura 67 apresenta como exemplo o espectro de RMN de ^{13}C do derivado (**183d**)] é a presença de um grande número de sinais

Composto Sinal	184a R=H; n=9	184b R=H; n=11	184c R=Cl; n=9	184d R=Cl; n=11	184e R=CF ₃ ; n=9	184f R=CF ₃ ; n=11
$N(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$	0,87; t <i>J</i> 6,7 Hz	0,87; t <i>J</i> 7,0 Hz	0,87; t <i>J</i> 6,7 Hz	0,87; t <i>J</i> 6,7 Hz	0,87; t <i>J</i> 6,7 Hz	0,86; t <i>J</i> 6,7 Hz
$N(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_{n-2}\text{CH}_3$	1,25-1,29; m	1,24-1,30; m	1,25-1,31; m	1,25-1,32; m	1,25-1,31; m	1,25-1,31; m
$N\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{n-2}\text{CH}_3$	1,87; quint. <i>J</i> 6,9 Hz	1,87; quint. <i>J</i> 7,0 Hz	1,90; quint. <i>J</i> 6,8 Hz	1,90; quint. <i>J</i> 6,9 Hz	1,89; quint. <i>J</i> 7,0 Hz	1,89; quint. <i>J</i> 6,8 Hz
$N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{n-1}\text{CH}_3$	4,06; t <i>J</i> 6,9 Hz	4,07; t <i>J</i> 7,0 Hz	4,11; t <i>J</i> 6,8 Hz	4,11; t <i>J</i> 6,9 Hz	4,11; t <i>J</i> 7,0 Hz	4,10; t <i>J</i> 6,8 Hz
H- α	7,14; d <i>J</i> 16,2 Hz	7,14; d <i>J</i> 16,2 Hz	7,11; d <i>J</i> 16,1 Hz	7,11; d <i>J</i> 16,2 Hz	7,22; d <i>J</i> 16,2 Hz	7,22; d <i>J</i> 16,2 Hz
H- β	6,81; d <i>J</i> 16,2 Hz	6,81; d <i>J</i> 16,2 Hz	6,76; d <i>J</i> 16,1 Hz	6,76; d <i>J</i> 16,2 Hz	6,82; d <i>J</i> 16,2 Hz	6,82; d <i>J</i> 16,2 Hz
H-5	7,56; s	7,57; s	7,61; s	7,61; s	7,63; s	7,63; s
H-3'	7,07; dd <i>J</i> 8,2 e 1,2 Hz	7,07; dd <i>J</i> 8,2 e 1,1 Hz	7,07; dd <i>J</i> 8,2 e 1,1 Hz	7,07; dd <i>J</i> 8,1 e 0,9 Hz	7,08; dd <i>J</i> 7,9 e 1,2 Hz	7,08; dd <i>J</i> 8,0 e 1,2 Hz
H-4'	7,19-7,25; m	7,21-7,25; m	7,24; ddd <i>J</i> 8,2; 7,6 e 1,6 Hz	7,24; ddd <i>J</i> 8,1; 7,5 e 1,5 Hz	7,25; ddd <i>J</i> 7,9; 7,6 e 1,8 Hz	7,25; ddd <i>J</i> 8,0; 7,6 e 1,6 Hz
H-5'	6,92; ddd <i>J</i> 7,5; 7,6 e 1,2 Hz	6,92; ddd <i>J</i> 7,5; 7,6 e 1,1 Hz	6,93; dt <i>J</i> 7,6 e 1,1 Hz	6,93; ddd <i>J</i> 7,5; 7,6 e 0,9 Hz	6,94; ddd <i>J</i> 7,3; 7,6 e 1,2 Hz	6,94; ddd <i>J</i> 7,3; 7,6 e 1,2 Hz
H-6'	7,60; dd <i>J</i> 7,6 e 1,5 Hz	7,60; dd <i>J</i> 7,6 e 1,6 Hz	7,56; dd <i>J</i> 7,6 e 1,6 Hz	7,56; dd <i>J</i> 7,6 e 1,5 Hz	7,54; dd <i>J</i> 7,3 e 1,8 Hz	7,54; dd <i>J</i> 7,3 e 1,6 Hz
H-2'',6''	7,44; d <i>J</i> 7,1 Hz	7,44; d <i>J</i> 7,4 Hz	7,36; d <i>J</i> 8,6 Hz	7,36; d <i>J</i> 8,6 Hz	7,32; d <i>J</i> 8,5 Hz	7,50; d <i>J</i> 8,5 Hz
H-3'',5''	7,33; dt <i>J</i> 7,1 e 7,0 Hz	7,33; dt <i>J</i> 7,4 e 7,8 Hz	7,30; d <i>J</i> 8,6 Hz	7,30; d <i>J</i> 8,6 Hz	7,58; d <i>J</i> 8,5 Hz	7,57; d <i>J</i> 8,5 Hz
H-4''	7,19-7,25; m	7,21-7,25; m	—	—	—	—
2'-OH	10,50; s	10,51; s	10,42; s largo	10,41; s	10,42; s	10,39; s

Tabela 44 – Desvios químicos (ppm, em relação a TMS) de RMN de ¹H de (*E*)-1-alkil-3-(2-hidroxifenil)-4-estiril-1*H*-pirazóis (**184a-f**).

na zona alifática do espectro, correspondentes às ressonâncias dos carbonos da cadeia alifática, de entre os quais se destacam:

- o sinal do carbono terminal a $\delta = 14,1$ ppm;
- o sinal do penúltimo carbono da cadeia alifática a $\delta = 22,6$ ppm;
- o sinal de C-3 a $\delta = 26,3$ - $26,5$ ppm;
- o sinal de C-2 a $\delta = 29,9$ - $30,0$ ppm;
- o sinal de C-1 a $\delta = 52,0$ - $52,5$ ppm. Este é o carbono que está mais desprotegido porque se encontra directamente ligado ao átomo de azoto.

Os assinalamentos dos desvios químicos dos carbonos alifáticos a partir do espectro de RMN de ^{13}C nos pirazóis (**183a-d**) e (**184a-f**) foi possível recorrendo ao espectro de HSQC (**Figura 68**) e tendo em conta as conectividades encontradas no espectro de HMBC (**Figura 69**). Os assinalamentos dos desvios químicos dos restantes carbonos (**Tabelas 45 e 46**), foram efectuados estabelecendo a comparação com os espectros dos pirazóis (**82a,e**) e (**83a,e,q**) e também com base na análise dos espectros de HSQC (**Figura 70**) e HMBC (**Figura 71**). As conectividades encontradas nos espectros de HMBC [(como exemplo é apresentado o espectro de HMBC do pirazol (**183d**)] permitiram o assinalamento inequívoco dos carbonos quaternários: (H- α →C-3, C-4, C-5, C-1'', C- β); (H- β →C- α , C-4, C-2'',6'', C-1''); (H-5→C-3, C-4, C- α); (H-6'→C-2', C-3, C-4'); (H-3'→C-2', C-1', C-4' e C-5'); (H-2'',6''→C-4''); (H-3'',5''→C-1'') (**Figura 71**).

A análise do espectro de HMBC permitiu ainda confirmar a posição da cadeia alifática. A conectividade entre os prótons ligados ao carbono C-1 da cadeia alifática e o carbono C-5 [$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3 \rightarrow \text{C-5}$] confirma que a cadeia se encontra ligada ao átomo de azoto mais afastado do grupo hidroxilo [o espectro de HMBC da figura 70 mostra essa conectividade no caso do composto (**183d**)].

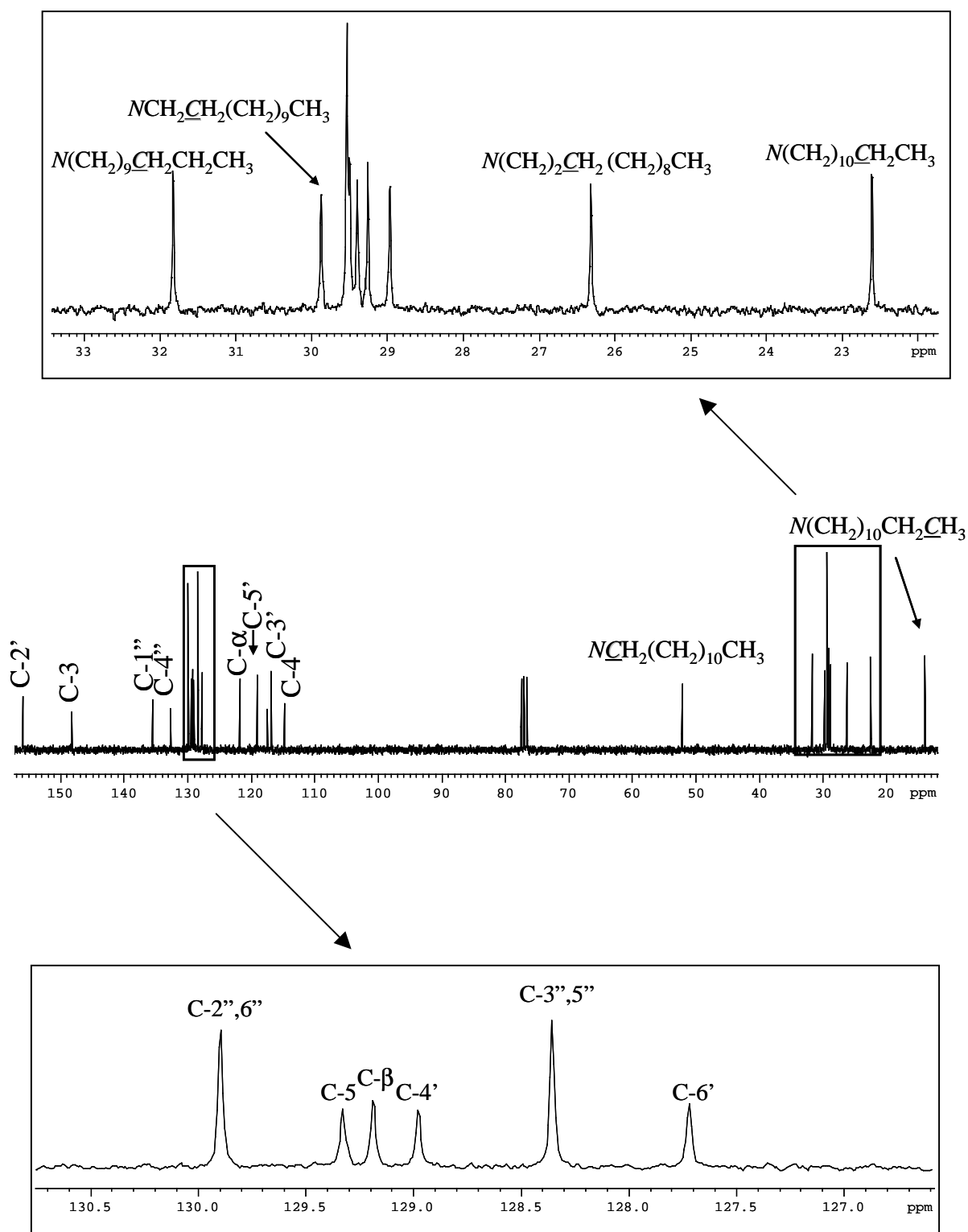


Figura 67 – Espectro de RMN de ^{13}C do (Z)-4-(4-cloroestiril)-1-dodecil-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (**183d**).

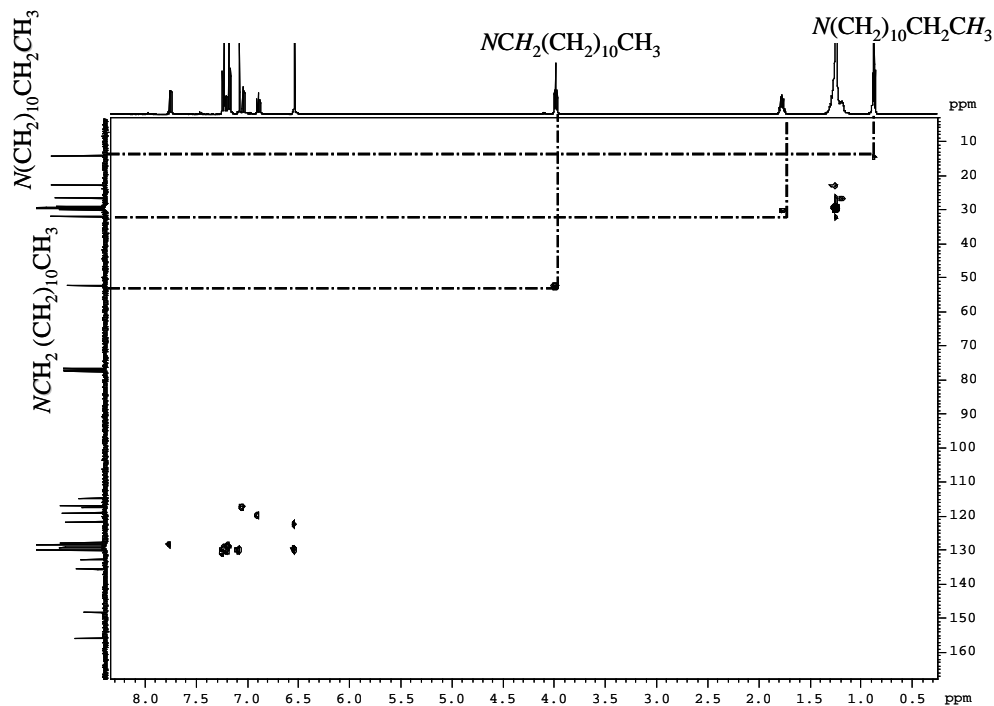


Figura 68 – Espectro de HSQC do (Z)-4-(4-cloroestiril)-1-dodecil-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (**183d**).

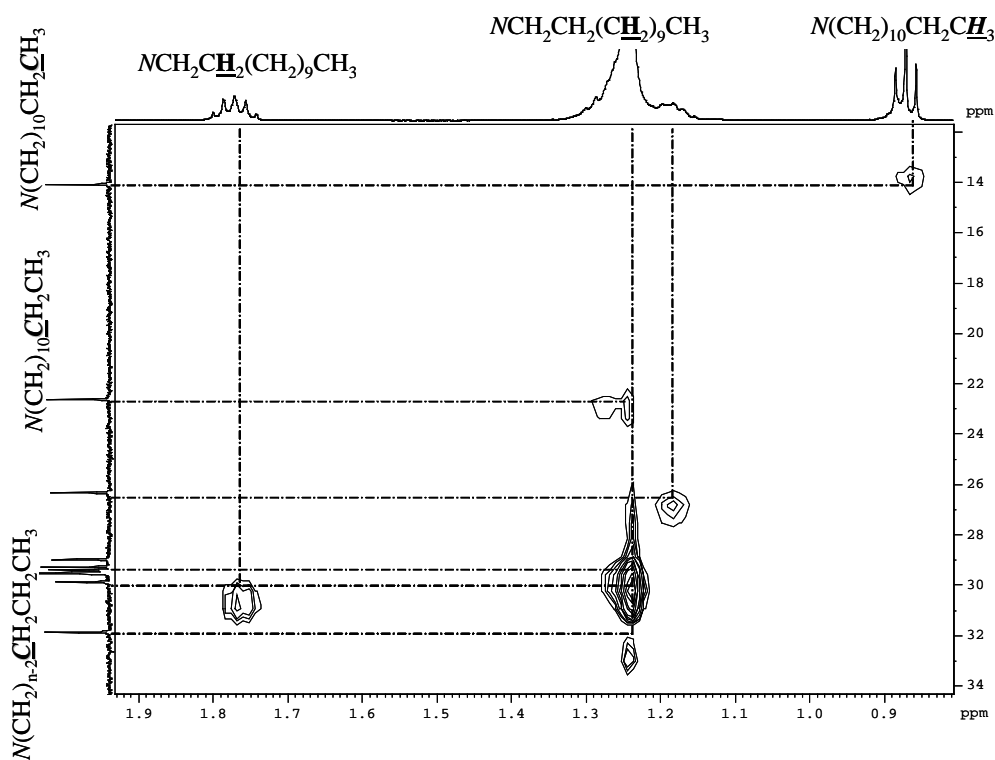


Figura 69 – Expansão da zona alifática do espectro de HMBC do (Z)-4-(4-cloroestiril)-1-dodecil-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (**183d**).

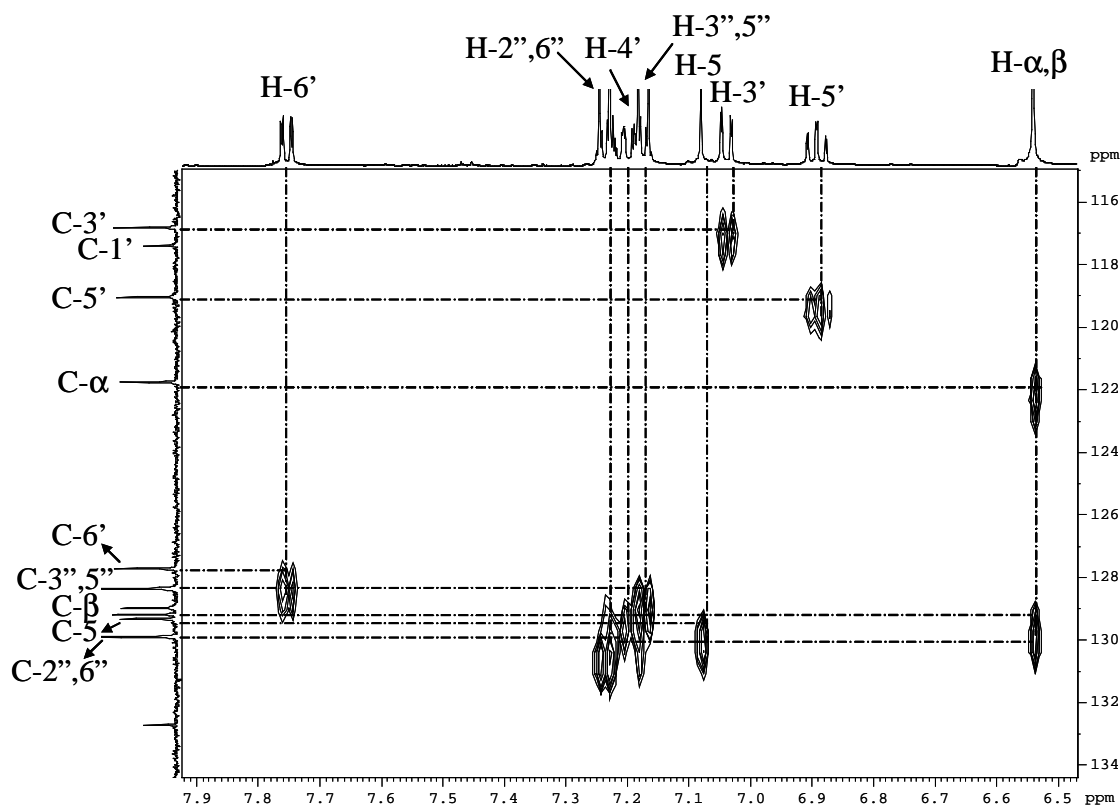


Figura 70 – Expansão da zona aromática do espectro de HSQC do (Z)-4-(4-cloroestiril)-1-dodecil-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazol (**183d**).

Verificou-se que a introdução de uma cadeia alifática de 10 ou 12 átomos de carbono em N-1 não provoca alterações significativas nos desvios químicos dos carbonos dos anéis A e B, dos carbonos C- α e C- β , nem dos carbonos do anel do pirazol com exceção de C-5. Nos derivados *N*-alquilados (**183a-d**) e (**184a-f**) a ressonância de C-5 sofre um desvio para valores de frequência mais elevados ($\Delta\delta = +0,2$ a $+2,2$ ppm) (Tabelas 45 e 46). Comparando os espectros de RMN de ^{13}C dos derivados (**183a-d**) com os espectros dos correspondentes isômeros (**184a-d**) verifica-se que a maior parte dos carbonos surgem a desvios químicos muito semelhantes nos dois isômeros.

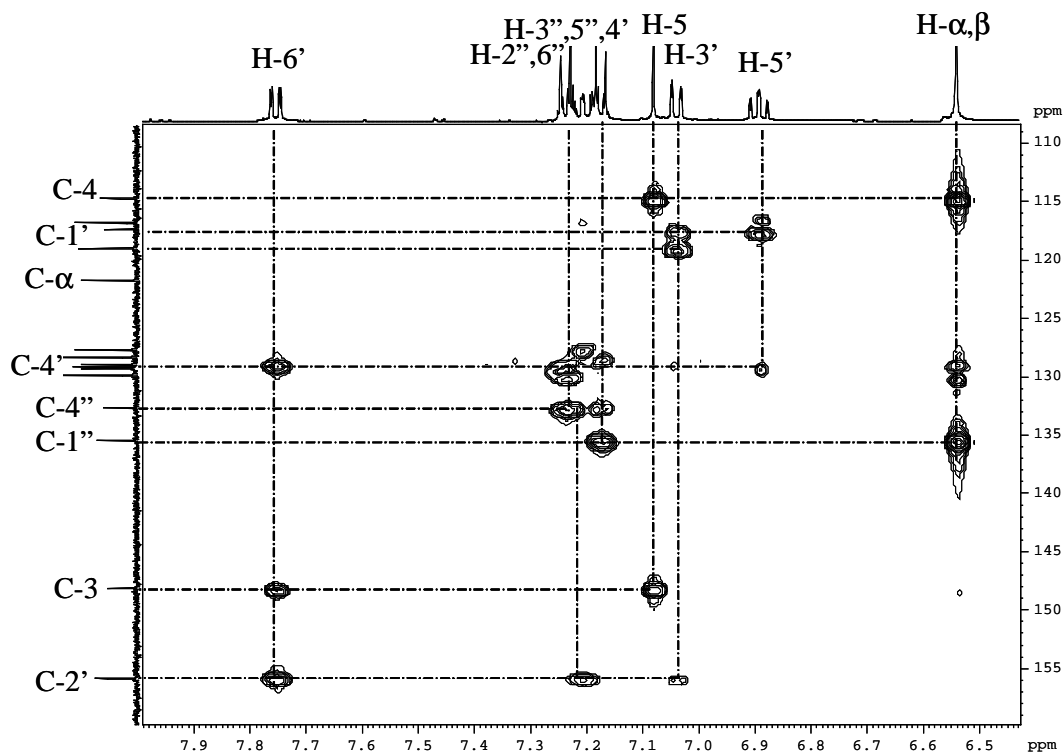


Figura 71 – Expansão da zona aromática do espectro de HMBC do (Z)-4-(4-cloroestiril)-1-dodecil-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazol (**183d**).

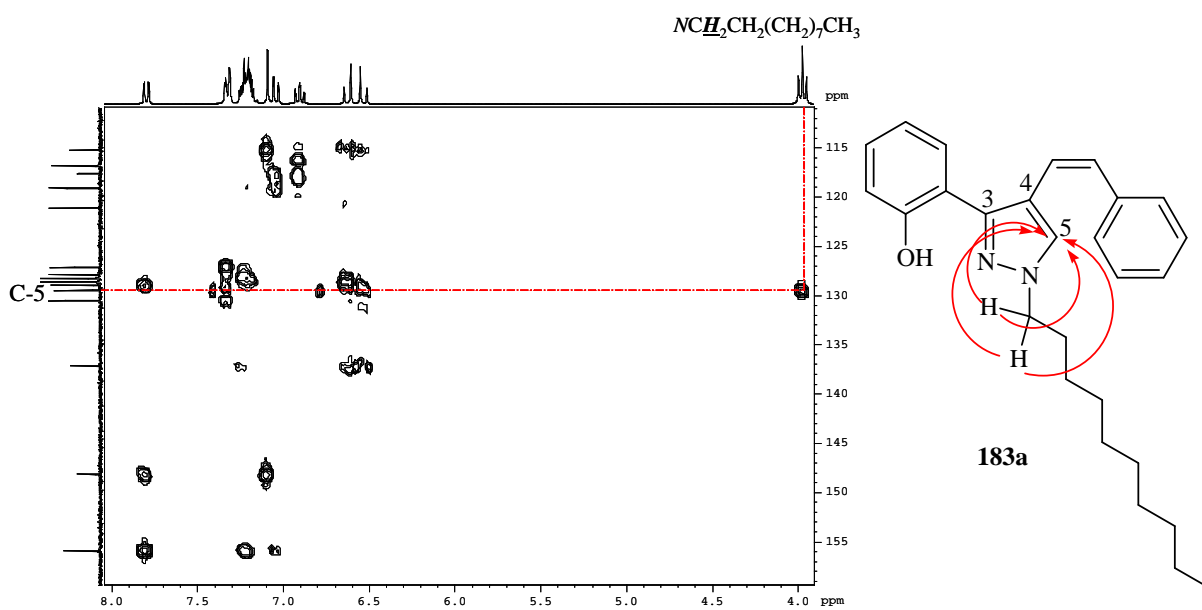


Figura 72 – Expansão do espectro de HMBC do (Z)-1-decil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazol (**183a**).

Sinal \ Composto	183a R=H; n=9	183b R=H; n=11	183c R=Cl; n=9	183d R=Cl; n=11
$N(\text{CH}_2)_{n-1}\text{CH}_2\text{CH}_3$	14,1	14,1	14,1	14,1
$N(\text{CH}_2)_{n-1}\text{CH}_2\text{CH}_3$	22,6	22,6	22,6	22,6
$N(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{n-3}\text{CH}_3$	26,3	26,3	26,4	26,4
$N\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{n-2}\text{CH}_3$	29,9	29,9	29,9	29,9
$N(\text{CH}_2)_{n-2}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	31,8	31,8	31,8	31,8
$N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{n-1}\text{CH}_3$	52,1	52,0	52,2	52,1
C-4	115,2	115,1	114,8	114,7
C-3'	116,8	116,7	116,8	116,8
C-1'	117,6	117,5	117,4	117,5
C-5'	119,0	119,0	119,1	119,0
C- α	121,1	121,0	121,8	121,8
C-4''	127,1	127,1	132,7	132,7
C-6'	127,9	127,8	127,8	127,7
C-3'',5''	128,2	128,2	128,4	128,4
C-2'',6''	128,6	128,6	129,9	129,9
C-4'	128,9	128,9	129,0	129,0
C-5	129,5	129,4	129,2	129,3
C- β	130,5	130,4	129,4	129,2
C-1''	137,1	137,1	135,5	135,5
C-3	148,1	148,1	148,2	148,2
C-2'	155,8	155,8	155,9	155,8

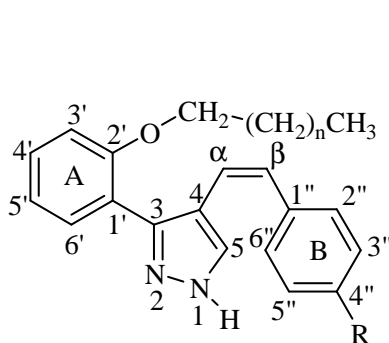
Tabela 45 – Desvios químicos (ppm, em relação a TMS) de RMN de ^{13}C de (Z)-1-alkuil-3-(2-hidroxifenil)-4-estiril-1H-pirazóis (**183a-d**).

Sinal \ Composto	184a R=H; n=9	184b R=H; n=11	184c R=Cl; n=9	184d R=Cl; n=11	184e R=CF ₃ ; n=9	184f R=CF ₃ ; n=11
$N(CH_2)_{n-1}CH_2CH_3$	14,1	14,1	14,1	14,1	14,1	14,1
$N(CH_2)_{n-1}CH_2CH_3$	22,6	22,6	22,6	22,6	22,6	22,6
$N(CH_2)_2CH_2(CH_2)_{n-3}CH_3$	26,5	26,5	26,5	26,5	26,5	26,5
$NCH_2CH_2(CH_2)_{n-2}CH_3$	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0
$N(CH_2)_{n-2}CH_2CH_2CH_3$	31,8	31,8	31,8	31,8	31,8	31,9
$NCH_2(CH_2)_{n-1}CH_3$	52,3	52,3	52,4	52,4	52,5	52,5
C-3'	116,8	116,8	116,9	116,9	117,0	117,0
C-1'	117,6	118,2	117,5	117,5	117,4	117,4
C-4	118,2	117,6	117,9	117,9	117,7	117,7
C-α	119,1	119,1	119,8	119,8	121,8	121,7
C-5'	119,2	119,2	119,3	119,3	119,4	119,3
C-2'',6''	126,1	126,1	127,3	127,3	126,2	126,2
C-4''	127,3	127,3	132,9	132,9	129,2*	129,0*
C-5	128,06	128,06	128,1	128,09	128,3	128,3
C-6'	128,09	128,09	128,1	128,08	128,1	128,1
C-3'',5''	128,6	128,6	128,8	128,8	125,6*	125,7*
C-4'	129,0	129,0	129,1	129,1	129,3	129,2
C-β	129,1	129,1	127,7	127,7	127,4	127,4
C-1''	137,3	137,3	135,9	135,9	140,9	140,9
C-3	147,3	147,3	147,5	147,5	147,7	147,7
C-2'	155,7	155,7	155,7	155,7	155,7	155,7
CF ₃	—	—	—	—	124,2*	124,2*

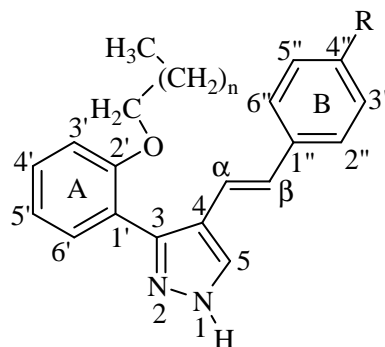
Tabela 46 – Desvios químicos (ppm, em relação a TMS) de RMN de ¹³C de (*E*)-1-alquil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**184a-f**).

* O sinal correspondente a cada um destes carbonos é um quarteto. As respectivas constantes de acoplamento estão indicadas na parte experimental deste capítulo.

2.1.2. Caracterização de (Z)- e (E)-3(5)-(2-alkiloxifenil)-4-estiril-1H-pirazóis

**185a-d**

- a) R=H; n= 8; b) R=H; n= 10;
c) R=Cl; n= 8; d) R=Cl; n= 10;

**186a-f**

- a) R=H; n= 8; b) R=H; n= 10;
c) R=Cl; n= 8; d) R=Cl; n= 10;
e) R=CF₃; n= 8; f) R=CF₃; n=10;

Os espectros de RMN de ¹H dos 3(5)-(2-alkiloxifenil)-4-estiril-1H-pirazóis (**185a-d**) e (**186a-f**) foram analisados por comparação com os espectros dos pirazóis (**183a-d**) e (**184a-f**) e com os espectros dos pirazóis precursores (**82a,e**) e (**83a,e,q**). A principal característica dos espectros de RMN de ¹H dos pirazóis (**185a-d**) e (**186a-f**) e que os distingue dos isômeros (**183a-d**) e (**184a-f**) é a ausência do singuleto correspondente à ressonância do próton do grupo 2'-hidroxilo.

A zona alifática do espectro apresenta os sinais característicos da ressonância dos prótons da cadeia alquílica, a desvios muito próximos dos que se observam nos espectros dos isômeros (**183a-d**) e (**184a-f**) e têm a mesma multiplicidade como seria de esperar (**Tabelas 47 e 48**). Nos derivados (**185a-d**) os sinais dos prótons ligados aos carbonos C-1 e C-2 da cadeia alquílica encontram-se ligeiramente mais desprotegidos do que nos isômeros (**183a-d**). Isto acontece porque a cadeia alifática está ligada ao átomo de oxigénio que é mais electronegativo do que o átomo de azoto. Contudo nos isômeros *E* (**186a-f**) não se verifica esta desprotecção dos prótons da cadeia. Pelo contrário, de um modo geral nos derivados (**186a-f**) os prótons ligados aos carbonos C-1 e C-2 da cadeia alquílica encontram-se ligeiramente mais protegidos do que nos isômeros (**184a-f**) e (**185a-d**). Atendendo à posição da cadeia alquílica verificamos que isto acontece no caso dos derivados (**186a-f**) porque estes prótons estão sujeitos aos efeitos anisotrópicos protectores da ligação dupla e/ ou do anel B.

Composto \ Sinal	185a R=H; n=9	185b R=H; n=11	185c R=Cl; n=9	185d R=Cl; n=11
$O(CH_2)_nCH_3$	0,87; t J 6,7 Hz	0,88; t J 6,7 Hz	0,87; t J 6,6 Hz	0,88; t J 6,7 Hz
$O(CH_2)_2(CH_2)_{n-2}CH_3$	1,25-1,45; m	1,24-1,43; m	1,24-1,40; m	1,24-1,43; m
$OCH_2CH_2(CH_2)_{n-2}CH_3$	1,85; quint. J 7,0 Hz	1,84; quint. J 7,0 Hz	1,81; quint. J 6,6 Hz	1,84; quint. J 7,0 Hz
$OCH_2(CH_2)_{n-1}CH_3$	4,07; t J 7,0 Hz	4,06; t J 7,0 Hz	4,06; t J 6,6 Hz	4,06; t J 7,0 Hz
H- α	6,43; d J 12,0 Hz	6,43; d J 12,0 Hz	6,44; d J 11,9 Hz	6,44; AB J 12,0 Hz
H- β	6,57; d J 12,0 Hz	6,57; d J 12,0 Hz	6,50; d J 11,9 Hz	6,50; AB J 12,0 Hz
H-5	7,36; s	7,36; s largo	7,30-7,36; m	7,35; s
H-3'	7,01; d J 8,3 Hz	7,00; d J 8,3 Hz	7,01; dd J 8,0 e 2,2 Hz	7,00; d J 8,5 Hz
H-4'	7,27 – 7,32; m	7,32; ddd J 8,3; 7,5 e 1,8 Hz	7,30-7,36; m	7,32; ddd J 8,1; 8,5 e 1,5 Hz
H-5'	7,04; dt J 7,7 e 7,1 Hz	7,03; ddd J 7,5; 7,6 e 1,0 Hz	7,05; ddd J 8,2; 7,6 e 2,2 Hz	7,03; ddd J 8,1; 7,4 e 0,9 Hz
H-6'	7,70; dd J 7,7 e 1,6 Hz	7,69; dd J 7,6 e 1,8 Hz	7,64; dd J 7,6 e 1,5 Hz	7,65; dd J 7,4 e 1,5 Hz
H-2'',6''	7,39; d J 6,8 Hz	7,39; d J 7,0 Hz	7,29; d J 8,4 Hz	7,30; d J 8,6 Hz
H-3'',5''	7,26; dt J 6,8 e 7,6 Hz	7,26; dt J 7,0 e 7,4 Hz	7,20; d J 8,4 Hz	7,20; d J 8,6 Hz
H-4''	7,17-7,21; m	7,17-7,22; m	—	—
NH	Não observado	Não observado	Não observado	Não observado

Tabela 47 – Desvios químicos (ppm, em relação a TMS) de RMN de 1H de (Z)-3(5)-(2-alkiloxifenil)-4-estiril-1H-pirazóis (**185a-d**).

Por comparação dos espectros de RMN de 1H dos pirazóis (**185a-d**) e (**186a-f**) com os espectros dos derivados (**183a-d**) e (**184a-f**), verifica-se que as ressonâncias dos prótons do anel A sofrem alguns desvios devido à presença da cadeia alifática:

Composto Sinal	186a R=H; n=9	186b R=H; n=11	186c R=Cl; n=9	186d R=Cl; n=11	186e R=CF ₃ ; n=9	186f R=CF ₃ ; n=11
$O(CH_2)_nCH_3$	0,87; t <i>J</i> 7,0 Hz	0,88; t <i>J</i> 6,7 Hz	0,87; t <i>J</i> 6,7 Hz	0,88; t <i>J</i> 6,8 Hz	0,87; t <i>J</i> 7,0 Hz	0,88; t <i>J</i> 6,8 Hz
$O(CH_2)_2(CH_2)_{n-2}CH_3$	1,24-1,39; m	1,23-1,38; m	1,24-1,42; m	1,24-1,37; m	1,25-1,39; m	1,23-1,41; m
$OCH_2CH_2(CH_2)_{n-2}CH_3$	1,82; quint. <i>J</i> 7,1 Hz	1,79; quint. <i>J</i> 7,0 Hz	1,80; quint. <i>J</i> 6,9 Hz	1,81; quint. <i>J</i> 7,0 Hz	1,78; quint. <i>J</i> 6,9 Hz	1,80; quint. <i>J</i> 7,1 Hz
$OCH_2(CH_2)_{n-1}CH_3$	4,07; t <i>J</i> 7,1 Hz	4,04; t <i>J</i> 7,0 Hz	4,06; t <i>J</i> 6,9 Hz	4,06; t <i>J</i> 7,0 Hz	4,05; t <i>J</i> 6,9 Hz	4,07; t <i>J</i> 7,1 Hz
H-α	7,07; d <i>J</i> 16,3 Hz	7,06; d <i>J</i> 16,5 Hz	7,03; d <i>J</i> 16,5 Hz	7,03; d <i>J</i> 16,4 Hz	7,13; d <i>J</i> 16,3 Hz	7,14; d <i>J</i> 16,3 Hz
H-β	6,95; d <i>J</i> 16,3 Hz	6,93; d <i>J</i> 16,5 Hz	6,88; d <i>J</i> 16,5 Hz	6,89; d <i>J</i> 16,4 Hz	6,94; d <i>J</i> 16,3 Hz	6,96; d <i>J</i> 16,3 Hz
H-5	7,90; s largo	7,88; s largo	7,89; s largo	7,89; s	7,90; s	7,92; s largo
H-3'	7,05; dd <i>J</i> 8,0 e 1,0 Hz	7,07; dd <i>J</i> 7,5 e 0,9 Hz	7,04; dd <i>J</i> 7,3 e 1,4 Hz	7,05; dd <i>J</i> 8,4 e 1,0 Hz	7,05; d <i>J</i> 8,1 Hz	7,06; dd <i>J</i> 8,3 e 0,8 Hz
H-4'	7,37; ddd <i>J</i> 8,0; 7,7 e 1,7 Hz	7,32-7,39; m	7,37; ddd <i>J</i> 7,3; 7,9 e 1,6 Hz	7,38; ddd <i>J</i> 8,4; 7,5 e 1,8 Hz	7,39; ddd <i>J</i> 7,7; 8,1 e 1,7 Hz	7,39; ddd <i>J</i> 8,3; 7,7 e 1,7 Hz
H-5'	7,08; ddd <i>J</i> 7,6; 7,7 e 1,0 Hz	7,01-7,06; m	7,08; ddd <i>J</i> 7,6; 7,9 e 1,4 Hz	7,08; ddd <i>J</i> 7,9; 7,5 e 1,0 Hz	7,08; ddd <i>J</i> 7,5; 7,7 e 0,8 Hz	7,09; ddd <i>J</i> 7,7; 7,5 e 0,8 Hz
H-6'	7,52; dd <i>J</i> 7,6 e 1,7 Hz	7,50; dd <i>J</i> 7,6 e 1,7 Hz	7,49; dd <i>J</i> 7,6 e 1,6 Hz	7,49; dd <i>J</i> 7,9 e 1,8 Hz	7,47; dd <i>J</i> 7,5 e 1,7 Hz	7,48; dd <i>J</i> 7,5 e 1,7 Hz
H-2'',6''	7,45; dd <i>J</i> 7,3 e 1,3 Hz	7,44; dd <i>J</i> 7,2 e 1,6 Hz	7,36; d <i>J</i> 8,6 Hz	7,36; d <i>J</i> 8,6 Hz	7,51; d <i>J</i> 8,3 Hz	7,52; d <i>J</i> 8,3 Hz
H-3'',5''	7,33; t <i>J</i> 7,3 e 7,6 Hz	7,29-7,34; m	7,28; d <i>J</i> 8,6 Hz	7,28; d <i>J</i> 8,6 Hz	7,56; d <i>J</i> 8,3 Hz	7,57; d <i>J</i> 8,3 Hz
H-4''	7,22; dd <i>J</i> 7,6 e 1,3 Hz	7,21; dd <i>J</i> 7,3 e 1,6 Hz	—	—	—	—
NH	Não observado	Não observado	Não observado	Não observado	Não observado	Não observado

Tabela 48 – Desvios químicos (ppm, em relação a TMS) de RMN de ¹H de (*E*)-3(5)-(2-alquiloxifenil)-4-estiril-1*H*-pirazóis (**186a-f**).

- os prótons H-3' e H-6' sofrem desvios para menores valores de frequência, sendo esse desvio mais acentuado para o próton H-6' ($\Delta\delta = -0,06$ a $-0,12$ ppm);
- os prótons H-4' e H-5' sofrem um efeito desprotector, registrando-se um pequeno desvio da ressonância destes prótons para frequências mais elevadas;
- os prótons H- α e H- β estão mais protegidos nos derivados *O*-alquilados (**185a-d**) e (**186a-f**; neste caso é só o próton H- α), surgindo os respectivos sinais a menores valores de frequência: o sinal de H- α sofre desvios de $\Delta\delta = -0,04$ a $-0,11$ ppm e o de H- β sofre desvios de $\Delta\delta = -0,07$ a $-0,09$ ppm, excepto nos derivados (**186a-f**) nos quais o próton H- β se encontra mais desprotegido relativamente à frequência de ressonância deste próton nos isómeros (**184a-f**). Nos derivados (**186a-f**) a ressonância do próton H- β sofre desvios de $\Delta\delta = +0,12$ a $+0,14$ ppm para maiores valores de frequência.

Nos derivados (**183a-d**) e (**184a-f**) a presença da cadeia alquílica, dadora de electrões, no átomo de azoto adjacente a H-5, exercia neste próton um efeito protector. Nos derivados (**185a-d**) e (**186a-f**) a ausência desta cadeia em N-1 torna o próton H-5 muito mais desprotegido. A ressonância deste próton sofre desvios para frequências mais elevadas de $\Delta\delta = +0,17$ a $+0,29$ ppm nos isómeros *Z* e $\Delta\delta = +0,27$ a $+0,34$ ppm nos isómeros *E*.

Os espectros de RMN de ^{13}C dos pirazóis (**185a-d**) e (**186a-f**) apresentam o mesmo tipo de sinais que os espectros dos isómeros (**183a-d**) e (**184a-f**), embora alguns sinais sofram desvios nas suas frequências de ressonância. Por exemplo, o sinal do carbono C-1 da cadeia alquílica surge a valores de frequência mais elevados $\Delta\delta = +16,4$ a $+16,9$ ppm nos derivados (**185a-d**) e (**186a-f**) porque este carbono encontra-se agora ligado a um átomo de oxigénio. O grupo alquiloxilo na posição 2' do anel A provoca desvios mais significativos nos carbonos C-3 do anel do pirazol e em C-3'. Estes carbonos estão mais protegidos nos derivados (**185a-d**) e (**186a-f**). Pelo contrário, as ressonâncias dos carbonos C-5', C-4' e C-6', sofrem pequenos desvios para maiores valores de frequência. A ressonância de C-5 sofre desvios acentuados para maiores valores de frequência $\Delta\delta = +7,9$ a $+9,5$ ppm relativamente à ressonância de C-5 nos derivados (**183a-d**) e (**184a-f**) (Tabelas 49 e 50). O assinalamento dos carbonos a partir dos espectros de RMN de ^{13}C dos pirazóis (**185a-d**) e (**186a-f**) foi efectuado por comparação com os espectros dos derivados (**183a-d**) e (**184a-f**) e recorrendo à análise dos espectros bidimensionais de HSQC e

HMBC. No espectro de HMBC dos derivados **(185a-d)** e **(186a-f)** a conectividade [$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3 \rightarrow \text{C-3}', \text{C-2}' \text{ e } \text{C-1}'$] confirma que a cadeia alifática se encontra ligada ao átomo de oxigênio da posição 2'. Na figura 73 está assinalada a conectividade [$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3 \rightarrow \text{C-2}'$] para o caso do composto **(185a)**. Além desta conectividade encontram-se naturalmente outras, que são análogas às que foram referidas no caso dos compostos **(183a-d)** e **(184a-f)**.

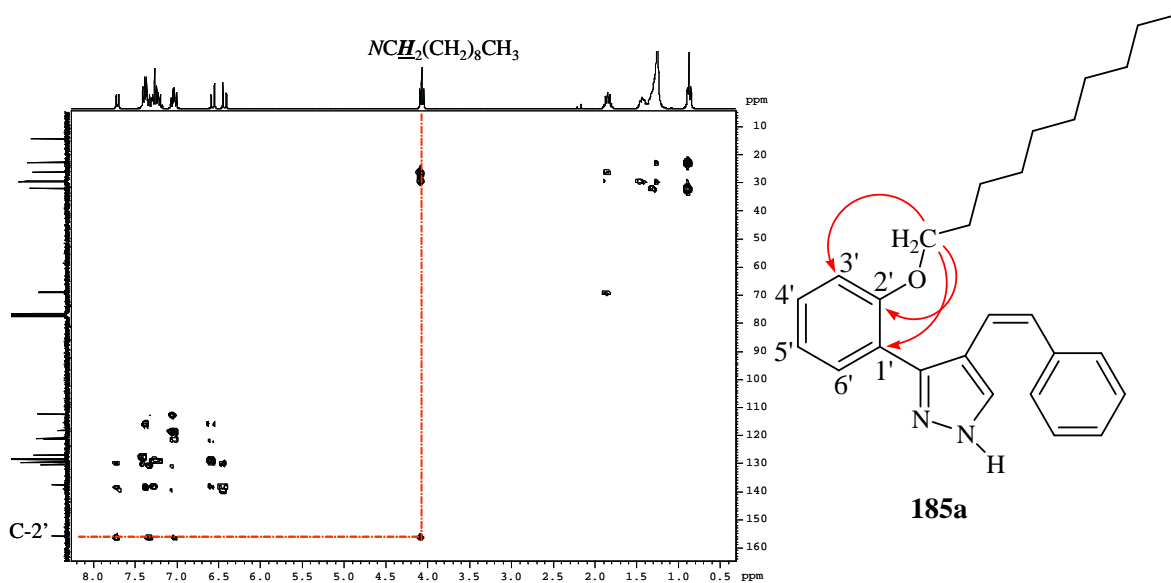
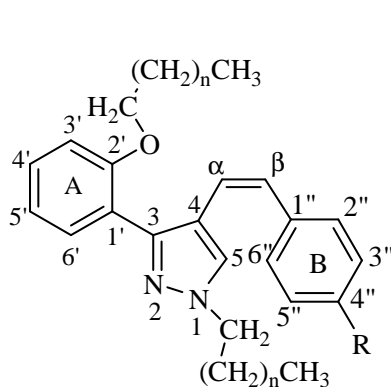
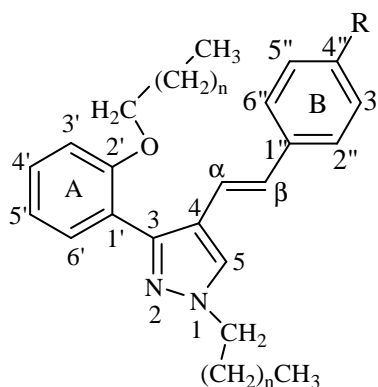


Figura 73 – Espectro de HMBC do (Z)-3(5)-(2-deciloifenil)-4-estiril-1H-pirazol (**185a**).

2.1.3. Caracterização de (Z)- e (E)-1-alkil-3(5)-(2-alkiloxifenil)-4-estiril-1H-pirazóis



187c) R=Cl; n=8



188 b) R=H; n=10; **e)** R=CF₃; n= 8;
f) R=CF₃; n=10

Os (Z)- e (E)-1-alkil-3(2-alkiloxifenil)-4-estiril-1H-pirazóis (**187c**) e (**188b,e,f**) apresentam na zona aromática sinais característicos de duas cadeias alifáticas. A ausência

Sinal \ Composto	185a R=H; n=9	185b R=H; n=11	185c R=Cl; n=9	185d R=Cl; n=11
$O(CH_2)_{n-1}CH_2CH_3$	14,1	14,1	14,1	14,1
$OCH_2(CH_2)_{n-1}CH_2CH_3$	22,6	22,6	22,6	22,7
$O(CH_2)_2CH_2(CH_2)_{n-3}CH_3$	26,1	26,1	26,1	26,1
$OCH_2CH_2(CH_2)_{n-2}CH_3$	29,2	29,2	29,2	29,2
$O(CH_2)_{n-2}CH_2CH_2CH_3$	31,8	31,9	31,8	31,9
$OCH_2(CH_2)_{n-1}CH_3$	68,9	68,9	68,9	68,9
C-4	115,4	115,5	115,0	115,0
C-3'	112,3	112,3	112,3	112,3
C-1'	118,2	118,2	118,0	117,5
C-5'	120,9	120,9	120,4	120,9
C- α	121,2	121,2	121,9	121,9
C- β	126,4	129,4	128,2	128,2
C-4''	127,0	127,0	132,6	132,5
C-3'',5''	128,2	128,2	129,8	129,9
C-2'',6''	128,6	128,5	128,4	128,4
C-4'	129,5	129,5	129,4	129,6
C-6'	130,3	130,3	130,2	130,2
C-3	137,5	137,6	138,2	138,0
C-1''	137,6	137,6	136,1	136,1
C-5	139,0	137,3	138,6	138,9
C-2'	155,8	155,8	155,8	155,8

Tabela 49 – Desvios químicos (ppm, em relação a TMS) de RMN de ^{13}C de (Z)-3(5)-(2-alquinoxifenil)-4-estiril-1H-pirazóis (**185a-d**).

do singuleto correspondente à ressonância do próton do grupo 2'-hidroxilo indica que uma dessas cadeias se encontra ligada ao átomo de oxigênio. Por isso, atendendo aos factores de impedimento estéreo, a outra cadeia alifática deverá estar ligada ao átomo de azoto mais afastado do grupo 2'-hidroxilo. Deste modo, nos espectros de RMN de 1H dos derivados (**187c**) e (**188b,e,f**) observam-se:

Sinal \ Composto	186a R=H; n=9	186b R=H; n=11	186c R=Cl; n=9	186d R=Cl; n=11	186e R=CF ₃ ; n=9	186f R=CF ₃ ; n=11
$O(CH_2)_{n-1}CH_2CH_3$	14,1	14,1	14,1	14,1	14,1	14,1
$OCH_2(CH_2)_{n-1}CH_3$	22,7	22,7	22,7	22,7	22,6	22,7
$O(CH_2)_2CH_2(CH_2)_{n-3}CH_3$	26,1	26,1	26,1	26,1	26,0	26,1
$OCH_2CH_2(CH_2)_{n-2}CH_3$	29,5	29,6	29,1	29,6	29,5	29,6
$O(CH_2)_{n-2}CH_2CH_2CH_3$	31,9	31,9	31,9	31,9	31,8	31,9
$OCH_2(CH_2)_{n-1}CH_3$	68,9	68,8	68,9	68,9	68,9	68,9
C-3'	112,5	112,5	112,5	112,5	112,5	112,6
C-1'	118,1	119,5	118,1	118,1	118,1	117,9
C-4	118,2	118,4	117,5	117,5	117,3	117,8
C-α	120,1	119,5	120,1	120,1	122,0	122,0
C-5'	121,1	121,0	121,1	121,1	121,0	121,1
C-2'',6''	126,0	126,0	127,2	127,2	126,0	126,0
C-4''	127,1	129,7	132,5	132,5	128,6*	128,0*
C-β	127,9	127,7	126,4	126,4	125,9	126,1
C-3'',5''	128,6	128,6	128,7	128,7	125,5*	125,5*
C-4'	129,8	127,0	129,9	129,9	130,1	130,1
C-6'	130,6	130,7	130,6	130,6	130,7	130,6
C-1''	136,3	137,8	136,3	136,3	141,3	141,3
C-5	137,2	137,3	137,4	137,4	137,0	137,5
C-3	137,8	137,8	137,1	137,4	138,1	137,8
C-2'	156,0	156,0	156,0	156,0	156,1	156,1
CF ₃	—	—	—	—	122,4*	123,5*

Tabela 50 – Desvios químicos (ppm, em relação a TMS) de RMN de ¹³C de (*E*)-3(5)-(2-alquinoxifenil)-4-estiril-1*H*-pirazóis (**186a-f**).

* O sinal correspondente a cada um destes carbonos é um quarteto. As respectivas constantes de acoplamento estão indicadas na parte experimental deste capítulo (páginas 342 e 343).

➤ dois tripletos a $\delta = 0,87\text{--}0,88$ ppm correspondentes às ressonâncias dos prótons dos metilos terminais de $N(CH_2)_nCH_3$ e $O(CH_2)_nCH_3$, sendo este último o mais desprotegido;

➤ dois quintetos correspondentes às ressonâncias dos prótons ligados ao carbono C-2 de $NCH_2CH_2(CH_2)_nCH_3$ e $OCH_2CH_2(CH_2)_nCH_3$ a $\delta = 1,60-1,62$ ppm e $\delta = 1,93-1,97$ ppm, respectivamente;

➤ dois tripletos correspondentes às ressonâncias dos prótons ligados ao carbono C-1 de $NCH_2CH_2(CH_2)_nCH_3$ a $\delta = 3,91-3,93$ ppm e de $OCH_2CH_2(CH_2)_nCH_3$ a $\delta = 4,14-4,15$ ppm.

A particularidade dos espectros de RMN de ^{13}C destes compostos (**187c**) e (**188b,e,f**) é a presença de um maior número de sinais na zona alifática, correspondentes às ressonâncias dos carbonos de duas cadeias alifáticas. As conectividades encontradas nos espectros de HMBC [$NCH_2(CH_2)_nCH_3 \rightarrow C-5$; $H-\alpha \rightarrow C-5$; $H-6' \rightarrow C-3$] e [$OCH_2(CH_2)_nCH_3 \rightarrow C-2'$] confirmam a posição das cadeias alifáticas, no átomo de azoto N-1 e no átomo de oxigénio, respectivamente.

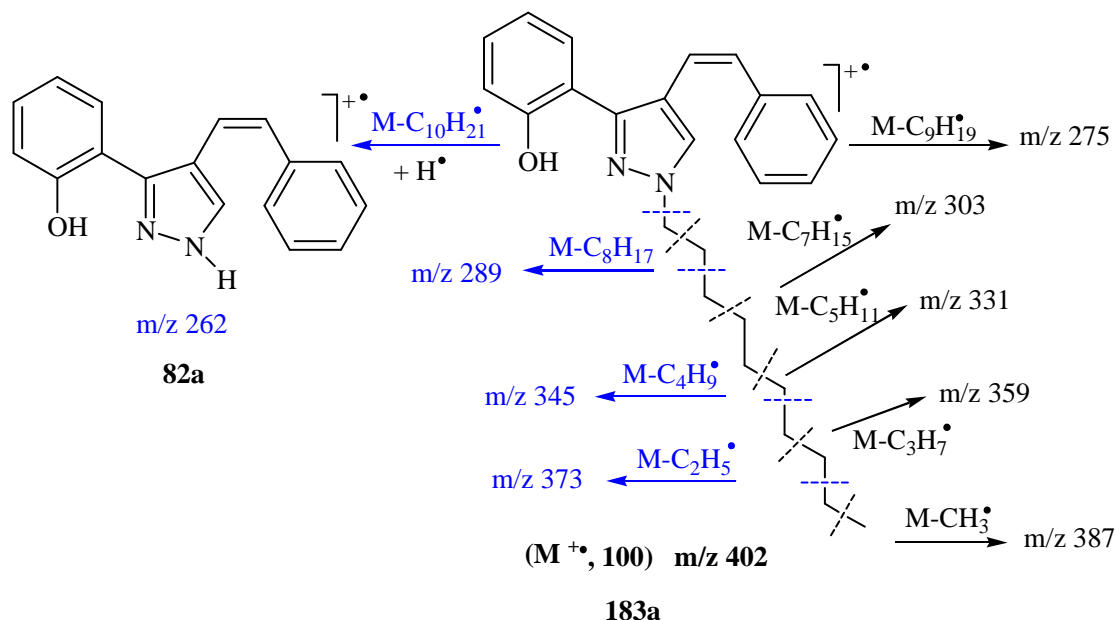
2.2. Caracterização por espectrometria de massa

2.2.1. Caracterização de (Z)- e (E)-1-alkuil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis

Nos espectros de massa de impacto electrónico dos (Z)- e (E)-1-alkuil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis (**183a-d**) e (**184a-f**) observam-se iões com intensidade relativa significativa correspondentes a fragmentos que derivam de clivagens da cadeia alifática.³ Esses fragmentos são do tipo: $(M-CH_3)^+$, $(M-C_2H_5)^+$, $(M-C_3H_7)^+$, $(M-C_4H_9)^+$, $(M-C_5H_{11})^+$, $(M-C_6H_{13})^+$, $(M-C_7H_{15})^+$, $(M-C_8H_{17})^+$, $(M-C_9H_{19})^+$, $(M-C_{10}H_{21})^+$, $(M-C_{11}H_{23})^+$, $(M-C_{12}H_{25})^+$ (**Esquema 102**). Obviamente, estes dois últimos fragmentos são detectados apenas nos espectros de massa dos derivados que possuem uma cadeia carbonada com 12 átomos de carbono; são por isso fragmentos informativos do tamanho da cadeia. A figura 74 apresenta como exemplo o espectro de massa do derivado (**183a**).

Nos espectros de massa de impacto electrónico destes compostos o pico correspondente ao ião molecular é o pico base em todos os derivados. Naturalmente, os espectros destes compostos apresentam mais picos do que os espectros dos pirazóis precursores (**82a,e**) e (**83a,e,q**), devido à presença da cadeia alifática. Assim a fragmentação dos pirazóis (**183a-d**) e (**184a-f**), em impacto electrónico, inicia-se com a fragmentação da cadeia carbonada até se obter um fragmento de massa igual à do

correspondente pirazol precursor (**82a,e**) e (**83a,e,q**) (**Esquema 102**). A partir deste ião fragmento, as fragmentações que ocorrem são fragmentações típicas dos pirazóis (**82a,e**) e (**83a,e,q**) que já foram discutidas neste trabalho (ver Parte I – Capítulo 2). Nos derivados substituídos na posição *para* do anel B pode ocorrer a clivagem do grupo substituinte, antes da clivagem da cadeia carbonada.



Esquema 102

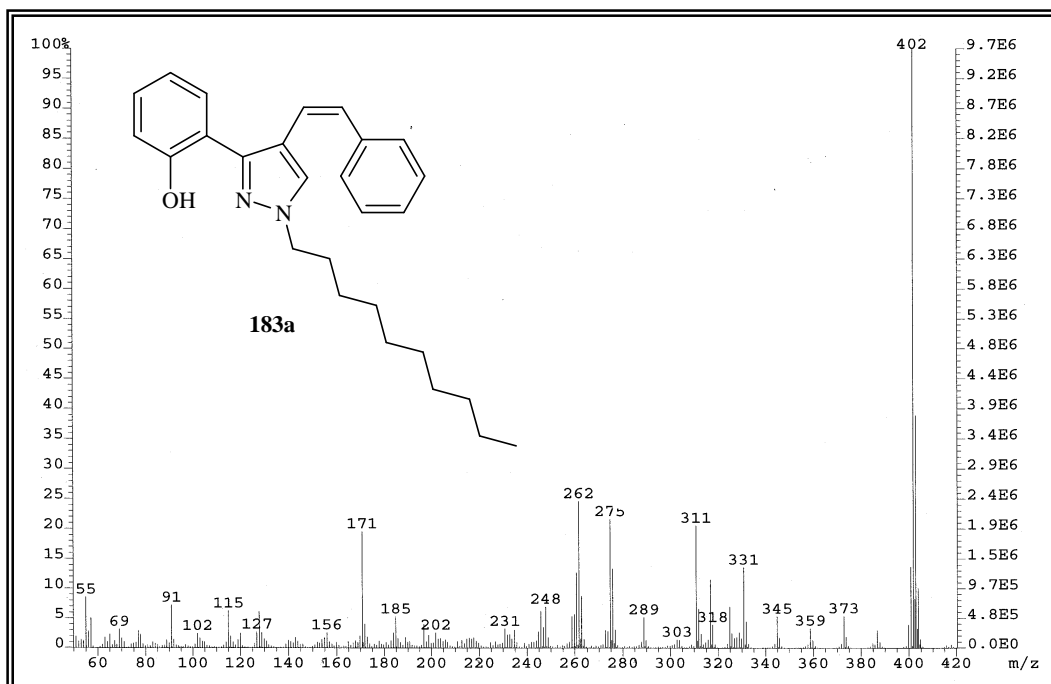
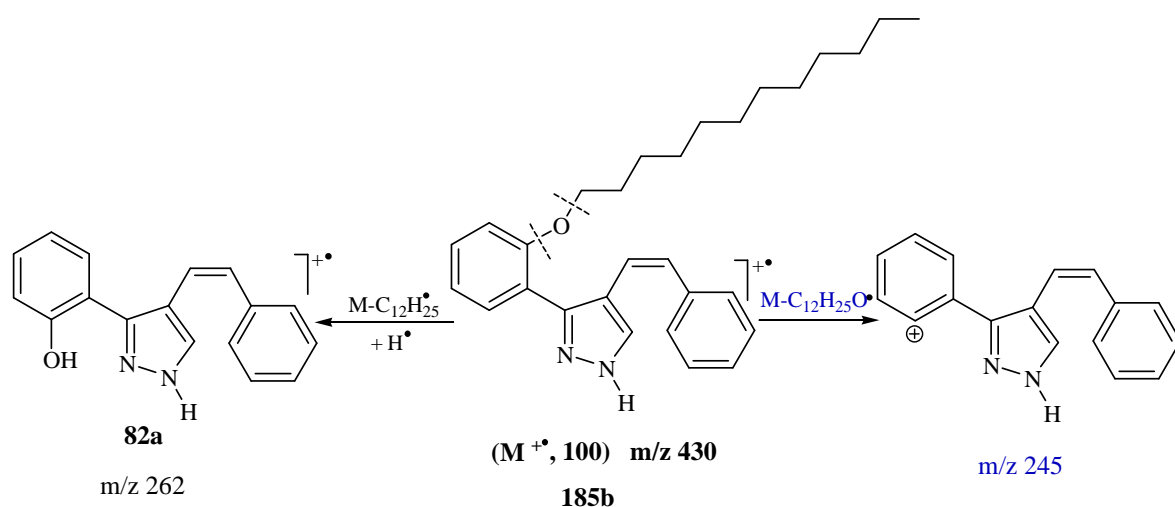


Figura 74 – Espectro de massa de impacto eletrônico do (Z)-1-decil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (**183a**).

2.2.2. Caracterização de (Z)- e (E)-3(5)-(2-alkiloxifenil)-4-estiril-1H-pirazóis

Os espectros de massa de impacto electrónico dos (Z)- e (E)-3(5)-(2-alkiloxifenil)-4-estiril-1H-pirazóis (**185a-d**) e (**186a-f**) [a figura 75 apresenta como exemplo o espectro de massa do derivado (**185b**)] apresentam o fragmento correspondente ao ião molecular, M^+ , como pico base, na maior parte dos casos. Contudo, em alguns casos o pico base é o correspondente ao ião a m/z 171. Existem outros fragmentos informativos do ponto de vista estrutural, alguns com intensidade apreciável que derivam de clivagens da cadeia alifática ligada ao oxigénio. Esses iões fragmentos são iguais aos que foram detectados nos espectros de massa dos isómeros (**183a-d**) e (**184a-f**). Contudo, além desses fragmentos detectam-se nos compostos (**185a-d**) e (**186a-f**) os fragmentos $(M-C_{10}H_{21}O)^+$ e $(M-C_{12}H_{25}O)^+$ (**Esquema 103**). Naturalmente, este último fragmento é característico dos derivados que possuem uma cadeia carbonada constituída por 12 átomos de carbonos. Deste modo estes fragmentos são indicadores do tamanho da cadeia alifática e confirmam que esta cadeia se encontra ligada ao átomo de oxigénio. Tal como nos compostos (**183a-d**) e (**184a-f**) a fragmentação dos (Z)- e (E)-3(5)-(2-alkiloxifenil)-4-estiril-1H-pirazóis (**185a-d**) e (**186a-f**) inicia-se com a clivagem do substituinte do anel B, ou com a fragmentação da cadeia carbonada até se obter um fragmento de massa igual à do correspondente pirazol precursor (**82a,e**) e (**83a,e,q**). A partir daqui as fragmentações observadas são típicas dos compostos (**82a,e**) e (**83a,e,q**) e já foram discutidas.



Esquema 103

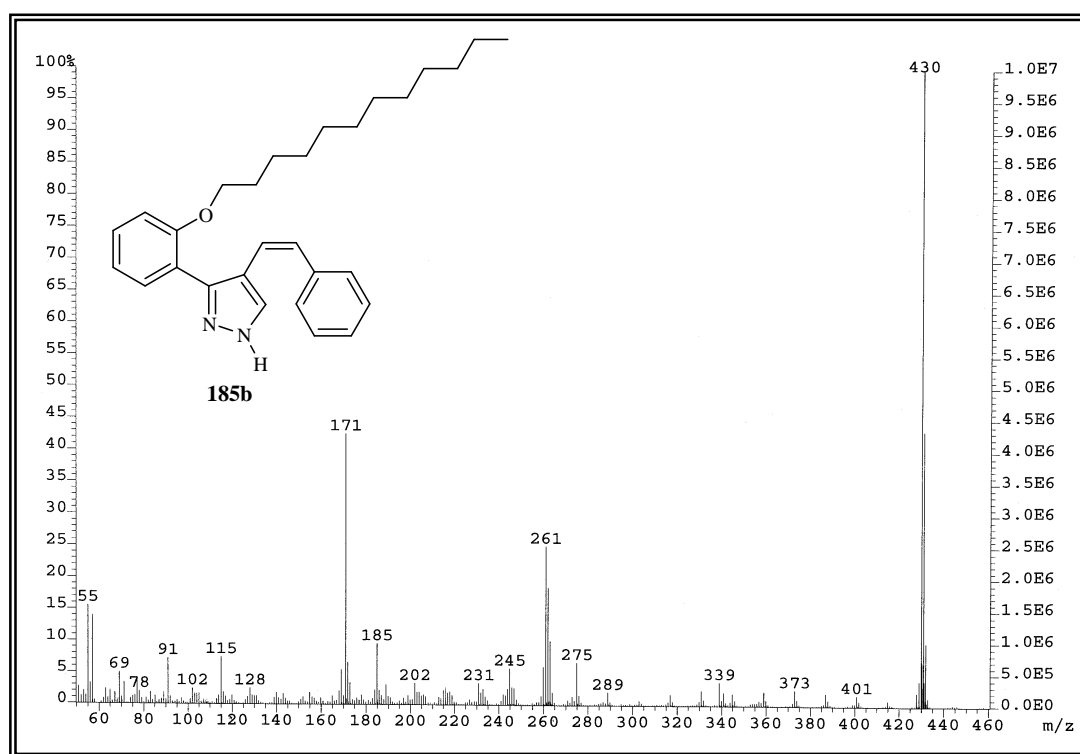


Figura 75 – Espectro de massa de impacto electrónico do (Z)-3(5)-(2-dodeciloxyfenil)-4-estiril-1H-pirazol (**185b**).

3. Procedimento experimental

3.1. Reagentes, solventes, sílicas e equipamento utilizados

- A descrição dos reagentes e equipamento utilizados neste capítulo é similar à descrita no capítulo 1 – Parte I.

No Anexo 4 (página 347) são apresentadas as estruturas dos compostos cuja caracterização estrutural é descrita neste capítulo.

3.2. *N*-alquilação de (*Z*)- e (*E*)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis

A uma solução do 4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazol devidamente substituído (**82a,e**) ou (**83a,e,q**) (0,95 mmol) em acetona (55 ml) adicionou-se o agente alquilante adequado, o 1-bromodecano ou o 1-bromododecano (1,43 mmol) e carbonato de potássio (0,40 g; 2,86 mmol). Refluxou-se a mistura reaccional e a evolução da reacção foi sendo controlada por tlc. Após o consumo completo do pirazol de partida, filtrou-se o carbonato de potássio e este foi lavado várias vezes com acetona. Evaporou-se a acetona à secura e o resíduo obtido foi dissolvido em clorofórmio e purificado por cromatografia em camada fina, usando como eluente uma mistura de éter de petróleo/ acetato de etilo na proporção de 9:1. Obtiveram-se os 1-alkil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis pretendidos (**183a-d**) e (**184a-f**) e os 3(5)-(2-alkiloxifenil)-4-estiril-1*H*-pirazóis (**185a-d**) e (**186a-f**) sob a forma de óleos ou sólidos cristalizados em etanol. Em alguns casos foram também isolados os derivados dialquilados 1-alkil-3-(2-alkiloxifenil)-4-estiril-1*H*-pirazóis (**187c**) e (**188b,e,f**) sob a forma de óleos.

(Z)-1-Decil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazol (**183a**); (75%), óleo amarelo.

RMN de ¹H: δ = 0,87 [t, 3H, *J* 6,8 Hz, *N*(CH₂)₉CH₃]; 1,24-1,29 [m, 14H, *N*(CH₂)₂(CH₂)₇CH₃]; 1,77 [quint., 2H, *J* 7,0 Hz, *N*CH₂CH₂(CH₂)₇CH₃]; 3,98 [t, 2H, *J* 7,0 Hz, *N*CH₂(CH₂)₈CH₃]; 6,53 (AB, 1H, *J* 11,8 Hz, H- α); 6,62 (AB, 1H, *J* 11,8 Hz, H- β); 6,90 (ddd, 1H, *J* 7,5; 7,6 e 1,2 Hz, H-5'); 7,04 (dd, 1H, *J* 8,2 e 1,2 Hz, H-3'); 7,09 (s, 1H, H-5); 7,15-7,25 (m, 4H, H-3'', 5'', 4'' e 4'); 7,32 (dd, 2H, *J* 7,9 e 1,6 Hz, H-2'', 6''); 7,80 (dd, 1H, *J* 7,6 e 1,6 Hz, H-6'); 10,83 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 14,1 [$N(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 22,6 [$N(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 26,3 [$N(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$]; 29,0; 29,2; 29,38 e 29,45 [$N(\text{CH}_2)_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$]; 29,9 [$N\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$]; 31,8 [$N(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 52,1 [$N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 115,2 (C-4); 116,8 (C-3'); 117,6 (C-1'); 119,0 (C-5'); 121,1 (C- α); 127,1 (C-4''); 127,9 (C-6'); 128,2 (C-3'',5''); 128,6 (C-2'',6''); 128,9 (C-4'); 129,5 (C-5); 130,5 (C- β); 137,1 (C-1''); 148,1 (C-3); 155,8 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 402 (M^+ ,100); 387 [(M-CH₃)⁺, 3]; 373 [(M-C₂H₅)⁺, 6]; 359 [(M-C₃H₇)⁺, 3]; 345 [(M-C₄H₉)⁺, 5]; 331 [(M-C₅H₁₁)⁺, 14]; 318 (4); 311 (21); 303 [(M-C₇H₁₅)⁺, 1]; 289 [(M-C₈H₁₇)⁺, 5]; 276 (22); 262 (25); 248 (7); 231 (3); 218 (2); 204 (2); 202 (4); 197 (4); 185 (6); 171 (20); 156 (3); 143 (2); 128 (6); 115 (7); 102 (2); 91 (7); 78 (2); 69 (3); 55 (9).

EMAR (IE): Encontrado, 402,2654; Calculado para (C₂₇H₃₄N₂O); 402,2671.

(Z)-1-Dodecil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (183b); (65%), óleo amarelo.

RMN de ^1H : δ = 0,87 [t, 3H, J 6,6 Hz, $N(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$]; 1,24-1,30 [m, 18H, $N(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 1,75 [quint., 2H, J 7,0 Hz, $N\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 3,95 [t, 2H, J 7,0 Hz, $N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$]; 6,52 (AB, 1H, J 11,8 Hz, H- α); 6,61 (AB, 1H, J 11,8 Hz, H- β); 6,89 (ddd, 1H, J 7,4; 7,7 e 0,8 Hz, H-5'); 7,03 (dd, 1H, J 7,8 e 0,8 Hz, H-3'); 7,07 (s, 1H, H-5); 7,16-7,24 (m, 4H, H-3'',5'',4'' e 4'); 7,31 (dd, 2H, J 7,5 e 1,7 Hz, H-2'',6''); 7,79 (dd, 1H, J 7,7 e 1,5 Hz, H-6'); 10,83 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 14,1 [$N(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$]; 22,6 [$N(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 26,3 [$N(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 29,0-29,5 [$N(\text{CH}_2)_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 29,9 [$N\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 31,8 [$N(\text{CH}_2)_9\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 52,0 [$N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$]; 115,1 (C-4); 116,7 (C-3'); 117,5 (C-1'); 119,0 (C-5'); 121,0 (C- α); 127,1 (C-4''); 127,8 (C-6'); 128,2 (C-3'',5''); 128,6 (C-2'',6''); 128,9 (C-4'); 129,4 (C-5); 130,4 (C- β); 137,1 (C-1''); 148,1 (C-3); 155,8 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 430 (M^+ ,100); 387 (6); 374 (2); 353 (6); 339 (22); 303 (2); 289 (5); 275 (25); 262 (27); 248 (7); 231 (3); 202 (2); 185 (5); 171 (20); 156 (2); 127 (5); 115 (5); 103 (2); 91 (6); 69 (3).

EMAR (IE): Encontrado, 430,2993; Calculado para (C₂₉H₃₈N₂O); 430,2984.

(Z)-4-(4-Cloroestiril)-1-decil-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (183c); (59%), sólido branco (cristalizado em etanol); **p.f.** 50–51°C.

RMN de ^1H : δ = 0,87 [t, 3H, J 7,0 Hz, $N(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 1,19-1,29 [m, 14H, $N(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$]; 1,78 [quint., 2H, J 7,2 Hz, $N\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$]; 4,00 [t, 2H, J 7,2 Hz, $N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 6,55 (s, 2H, H- α,β); 6,90 (ddd, 1H, J 7,6; 7,7 e 1,2 Hz, H-5'); 7,04 (dd, 1H, J 8,0 e 1,2 Hz, H-3'); 7,09 (s, 1H, H-5); 7,18 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-3'',5''); 7,22 (ddd, 1H, J 8,0; 7,6 e 1,6 Hz, H-4'); 7,25 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-2'',6''); 7,76 (dd, 1H, J 7,7 e 1,6 Hz, H-6'); 10,80 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 14,1 [$N(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 22,6 [$N(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 26,4 [$N(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$]; 29,0-29,5 [$N(\text{CH}_2)_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 29,9 [$N\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$]; 31,8 [$N(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 52,2 [$N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 114,8 (C-4); 116,8 (C-3'); 117,4 (C-1'); 119,1 (C-5'); 121,8 (C- α); 127,8 (C-6'); 128,4 (C-3'',5''); 129,0 (C-4'); 129,2 (C-5); 129,4 (C- β); 129,9 (C-2'',6''); 132,7 (C-4''); 135,5 (C-1''); 148,2 (C-3); 155,9 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 438 [$(\text{M}^+, ^{37}\text{Cl})$, 39]; 436 [$(\text{M}^+, ^{35}\text{Cl})$, 100]; 421 [$(\text{M}-\text{CH}_3)^+$, 4]; 407 [$(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5)^+$, 7]; 379 [$(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9)^+$, 12]; 365 [$(\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{11})^+$, 33]; 351 [$(\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{13})^+$, 28]; 337 [$(\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{15})^+$, 2]; 325 (22); 311 (86); 309 [$(\text{M}-\text{C}_{10}\text{H}_{21})^+$, 20]; 296 (43); 282 (16); 260 (10); 239 (5); 215 (6); 197 (18); 185 (15); 171 (72); 140 (8); 128 (17); 115 (22); 91 (C_7H_7^+ , 13); 69 (16).

Análise elementar: Calculado para ($\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}$; $\text{Mr} = 437,017$): C 74,21; H 7,61; N 6,41; Encontrado: C 73,87; H 7,43; N 6,34 %.

(Z)-4-(4-Cloroestiril)-1-dodecil-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (183d); (73%), óleo incolor.

RMN de ^1H : δ = 0,87 [t, 3H, J 7,0 Hz, $N(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$]; 1,24 - 1,29 [m, 18H, $N(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 1,77 [quint., 2H, J 7,1 Hz, $N\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 3,98 [t, 2H, J 7,1 Hz, $N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$]; 6,54 (s, 2H, H- α,β); 6,89 (ddd, 1H, J 7,6; 7,7 e 1,2 Hz, H-5'); 7,04 (dd, 1H, J 8,0 e 1,2 Hz, H-3'); 7,08 (s, 1H, H-5); 7,17 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-3'',5''); 7,21 (ddd, 1H, J 8,0; 7,6 e 1,7 Hz, H-4'); 7,24 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-2'',6''); 7,75 (dd, 1H, J 7,7 e 1,7 Hz, H-6'); 10,81 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 14,1 [$N(\text{CH}_2)_{11}\underline{\text{CH}_3}$]; 22,6 [$N(\text{CH}_2)_{10}\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$]; 26,4 [$N(\text{CH}_2)_2\underline{\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3}$]; 29,0-29,5 [$N(\text{CH}_2)_3(\underline{\text{CH}_2})_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 29,9 [$N\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3}$]; 31,8 [$N(\text{CH}_2)_9\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3}$]; 52,1 [$N\underline{\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3}$]; 114,7 (C-4); 116,8 (C-3'); 117,5 (C-1'); 119,0 (C-5'); 121,8 (C- α); 127,7 (C-6'); 128,4 (C-3'',5''); 129,0 (C-4'); 129,2 (C- β); 129,3 (C-5); 129,9 (C-2'',6''); 132,7 (C-4''); 135,5 (C-1''); 148,2 (C-3); 155,8 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 466 [$(\text{M}^+, ^{37}\text{Cl})$, 68]; 464 [$(\text{M}^+, ^{35}\text{Cl})$, 100]; 435 [$(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5)^+$, 7]; 423 (5); 407 [$(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9)^+$, 7]; 393 [$(\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{11})^+$, 4]; 379 [$(\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{13})^+$, 6]; 365 [$(\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{15})^+$, 12]; 351 [$(\text{M}-\text{C}_8\text{H}_{17})^+$, 13]; 338 [$(\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{19})^+$, 22]; 323 [$(\text{M}-\text{C}_{10}\text{H}_{21})^+$, 7]; 309 [$(\text{M}-\text{C}_{11}\text{H}_{23})^+$, 36]; 296 (53); 282 (12); 260 (9); 243 (4); 231 (7); 215 (4); 202 (8); 185 (10); 171 (38); 141 (6); 128 (18); 115 (20); 91 (17); 69 (23).

EMAR (IE): Encontrado, 464,2609; Calculado para $(\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}^{35}\text{Cl})$; 464,2594.

(E)-1-Decil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (184a); (60%), sólido amarelado (cristalizado em etanol); **p.f.** 50-51°C.

RMN de ^1H : δ = 0,87 [t, 3H, J 6,7 Hz, $N(\text{CH}_2)_9\underline{\text{CH}_3}$]; 1,25-1,29 [m, 14H, $N\text{CH}_2\text{CH}_2(\underline{\text{CH}_2})_7\text{CH}_3$]; 1,87 [quint., 2H, J 6,9 Hz, $N\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3}$]; 4,06 [t, 2H, J 6,9 Hz, $N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 6,81 (d, 1H, J 16,2 Hz, H- β); 6,92 (ddd, 1H, J 7,6; 7,5 e 1,2 Hz, H-5'); 7,07 (dd, 1H, J 8,2 e 1,2 Hz, H-3'); 7,14 (d, 1H, J 16,2 Hz, H- α); 7,19-7,25 (m, 2H, H-4',4''); 7,33 (dt, 2H, J 7,1 e 7,0 Hz, H-3'', 5''); 7,44 (d, 2H, J 7,1 Hz, H-2'',6''); 7,56 (s, 1H, H-5); 7,60 (dd, 1H, J 7,6 e 1,5 Hz, H-6'); 10,50 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 14,1 [$N(\text{CH}_2)_9\underline{\text{CH}_3}$]; 22,6 [$N(\text{CH}_2)_8\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$]; 26,5 [$N(\text{CH}_2)_2\underline{\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3}$]; 29,0; 29,2; 29,36 e 29,43 [$N(\text{CH}_2)_3(\underline{\text{CH}_2})_4(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$]; 30,0 [$N\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3}$]; 31,8 [$N(\text{CH}_2)_7\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3}$]; 52,3 [$N\underline{\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3}$]; 116,8 (C-3'); 117,6 (C-1'); 118,2 (C-4); 119,1 (C- α); 119,2 (C-5'); 126,1 (C-2'',6''); 127,3 (C-4''); 128,06 (C-5); 128,09 (C-6'); 128,6 (C-3'',5''); 129,0 (C-4'); 129,1 (C- β); 137,3 (C-1''); 147,3 (C-3); 155,7 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 402 (M^+ , 100); 387 [$(\text{M}-\text{CH}_3)^+$, 3]; 373 [$(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5)^+$, 5]; 359 [$(\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7)^+$, 3]; 345 [$(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9)^+$, 6]; 331 [$(\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{11})^+$, 16]; 318 (4); 311 (27); 303 [$(\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{15})^+$, 5]; 289 [$(\text{M}-\text{C}_8\text{H}_{17})^+$, 5]; 276 (16); 262 (32); 248 (8); 231 (3); 216 (2); 197 (3); 185 (5); 171 (31); 156 (3); 127 (4); 115 (8); 102 (2); 91 (8); 69 (3); 55 (13).

Análise elementar: Calculado para (C₂₇H₃₄N₂O; Mr = 402,572): C 80,55; H 8,51; N 6,96; Encontrado: C 80,70; H 8,50; N 7,02%.

(E)-1-Dodecil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (184b); (75%), sólido branco (cristalizado em etanol); **p.f.** 60-61°C.

RMN de ¹H (500 MHz): δ = 0,87 [t, 3H, *J* 7,0 Hz, N(CH₂)₁₁CH₃]; 1,24-1,30 [m, 18H, N(CH₂)₂(CH₂)₉CH₃]; 1,87 [quint., 2H, *J* 7,0 Hz, NCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃]; 4,07 [t, 2H, *J* 7,0 Hz, NCH₂(CH₂)₁₀CH₃]; 6,81 (d, 1H, *J* 16,2 Hz, H-β); 6,92 (ddd, 1H, *J* 7,5; 7,6 e 1,1 Hz, H-5'); 7,07 (dd, 1H, *J* 8,2 e 1,1 Hz, H-3'); 7,14 (d, 1H, *J* 16,2 Hz, H-α); 7,21-7,25 (m, 2H, H-4' e H-4''); 7,33 (dt, 2H, *J* 7,4 e 7,8 Hz, H-3'', 5''); 7,44 (d, 2H, *J* 7,4 Hz, H-2'',6''); 7,57 (s, 1H, H-5); 7,60 (dd, 1H, *J* 7,6 e 1,6 Hz, H-6'); 10,51 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ¹³C (125 MHz): δ = 14,1 [N(CH₂)₁₁CH₃]; 22,6 [N(CH₂)₁₀CH₂CH₃]; 26,5 [N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₈CH₃]; 29,0-29,6 [N(CH₂)₃(CH₂)₇CH₂CH₃]; 30,0 [NCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃]; 31,8 [N(CH₂)₉CH₂CH₂CH₃]; 52,3 [NCH₂(CH₂)₁₀CH₃]; 116,8 (C-3'); 117,6 (C-4); 118,2 (C-1'); 119,1 (C-α); 119,2 (C-5'); 126,1 (C-2'',6''); 127,3 (C-4''); 128,06 (C-5); 128,09 (C-6'); 128,6 (C-3'',5''); 129,0 (C-4'); 129,1 (C-β); 137,3 (C-1''); 147,3 (C-3); 155,7 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 430 (M⁺,100); 415 (1); 402 (1); 401 (3); 387 (4); 373 (4); 360 (1); 353 (4); 346 (1); 339 (18); 331 (11); 317 (10); 303 (1); 289 (4); 275 (23); 262 (25); 248 (5); 231 (2); 216 (1); 206 (1); 199 (2); 197 (3); 185 (4); 171 (22); 156 (2); 143 (1); 127 (2); 115 (5); 102 (2); 91 (5); 69 (3); 55 (10).

EMAR (IE): Encontrado, 430,2983; Calculado para (C₂₉H₃₈N₂O), 430,2984.

Análise elementar: Calculado para (C₂₉H₃₈N₂O; Mr = 430,625): C 80,88; H 8,89; N 6,51; Encontrado: C 80,59; H 8,50; N 6,33%.

(E)-4-(4-Cloroestiril)-1-decil-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (184c); (51%), sólido branco (cristalizado em etanol); **p.f.** 59-60°C.

RMN de ¹H: δ = 0,87 [t, 3H, *J* 6,7 Hz, N(CH₂)₉CH₃]; 1,25-1,31 [m, 14H, N(CH₂)₉CH₃]; 1,90 [quint., 2H, *J* 6,8 Hz, NCH₂CH₂(CH₂)₇CH₃]; 4,11 [t, 2H, *J* 6,8 Hz, NCH₂(CH₂)₈CH₃]; 6,76 (d, 1H, *J* 16,1 Hz, H-β); 6,93 (dt, 1H, *J* 7,6 e 1,1 Hz, H-5'); 7,07 (dd, 1H, *J* 8,2 e

1,1 Hz, H-3'); 7,11 (d, 1H, J 16,1 Hz, H- α); 7,24 (ddd, 1H, J 8,2; 7,6 e 1,6 Hz, H-4'); 7,30 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-3'',5''); 7,36 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-2'',6''); 7,56 (dd, 1H, J 7,6 e 1,6 Hz, H-6'); 7,61 (s, 1H, H-5); 10,42 (s largo, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 14,1 [$N(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 22,6 [$N(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 26,5 [$N(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$]; 29,1; 29,2; 29,4; 29,5 e 30,0 [$N\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$]; 31,8 [$N(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 52,4 [$N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 116,9 (C-3'); 117,5 (C-1'); 117,9 (C-4); 119,3 (C-5'); 119,8 (C- α); 127,3 (C-2'',6''); 127,7 (C- β); 128,1 (C-6' e C-5); 128,8 (C-3'',5''); 129,1 (C-4'); 132,9 (C-4''); 135,9 (C-1''); 147,5 (C-3); 155,7 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 438 [$(\text{M}^+, ^{37}\text{Cl})$, 43]; 436 [$(\text{M}^+, ^{35}\text{Cl})$, 100]; 421 [$(\text{M}-\text{CH}_3)^+$, 4]; 407 [$(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5)^+$, 7]; 393 [$(\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7)^+$, 4]; 379 [$(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9)^+$, 6]; 365 [$(\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{11})^+$, 14]; 351 [$(\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{13})^+$, 17]; 337 [$(\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{15})^+$, 2]; 325 [$(\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl})^+$, 12]; 311 (53); 309 [$(\text{M}-\text{C}_{10}\text{H}_{21})^+$, 16]; 296 (37); 282 (13); 269 (5); 260 (7); 242 (4); 231 (6); 215 (5); 202 (9); 185 (11); 171 (57); 151 (5); 140 (8); 125 (15); 115 (18); 102 (10); 91 (C_7H_7^+ , 12); 77 (13); 69 (20); 55 (64).

EMAR (IE): Encontrado, 436,2273; Calculado para ($\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}^{35}\text{Cl}$); 436,2281.

Análise elementar: Calculado para ($\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}$; Mr = 437,017): C 74,21; H 7,61; N 6,41; Encontrado: C 74,58; H 7,30; N 6,28%.

(E)-4-(4-Cloroestiril)-1-dodecil-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazol (184d); (83%), sólido branco (cristalizado em etanol); **p.f.** 65-66°C.

RMN de ^1H : δ = 0,87 [t, 3H, J 6,7 Hz, $N(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$]; 1,25-1,32 [m, 18H, $N(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 1,90 [quint., 2H, J 6,9 Hz, $N\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 4,11 [t, 2H, J 6,9 Hz, $N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$]; 6,76 (d, 1H, J 16,2 Hz, H- β); 6,93 (ddd, 1H, J 7,5; 7,6 e 0,9 Hz, H-5'); 7,07 (dd, 1H, J 8,1 e 0,9 Hz, H-3'); 7,11 (d, 1H, J 16,2 Hz, H- α); 7,24 (ddd, 1H, J 8,1; 7,5 e 1,5 Hz, H-4'); 7,30 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-3'',5''); 7,36 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-2'',6''); 7,56 (dd, 1H, J 7,6 e 1,5 Hz, H-6'); 7,61 (s, 1H, H-5); 10,41 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 14,1 [$N(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$]; 22,6 [$N(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 26,5 [$N(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 29,1-29,5 [$N(\text{CH}_2)_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 30,0 [$N\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 31,8 [$N(\text{CH}_2)_9\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 52,4 [$N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$]; 116,9 (C-3'); 117,5 (C-1'); 117,9 (C-4); 119,3 (C-5'); 119,8 (C- α); 127,3 (C-2'',6''); 127,7 (C- β);

128,08 (C-6'); 128,09 (C-5); 128,8 (C-3'',5''); 129,1 (C-4'); 132,9 (C-4''); 135,9 (C-1''); 147,5 (C-3); 155,7 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 466 [(M⁺, ³⁷Cl), 39]; 464 [(M⁺, ³⁵Cl), 100]; 421 [(M-C₃H₇)⁺, 3]; 379 [(M-C₆H₁₃)⁺, 3]; 365 [(M-C₇H₁₅)⁺, 9]; 339 (17); 309 [(M-C₁₁H₂₃)⁺, 20]; 296 [(M-C₁₂H₂₅)⁺, 22]; 282 (6); 260 (3); 231 (2); 202 (2); 185 (4); 171 (24); 154 (2); 125 (4); 91 (2); 69 (4).

Análise elementar: Calculado para (C₂₉H₃₇ClN₂O; Mr = 465,070): C 74,89; H 8,02; N 6,02; Encontrado: C 74,56; H 7,87; N 6,16%.

(E)-1-Decil-3-(2-hidroxifenil)-4-(4-trifluorometilestiril)-1H-pirazol (184e); (77%);
óleo amarelado.

RMN de ¹H: δ = 0,87 [t, 3H, J 6,7 Hz, N(CH₂)₉CH₃]; 1,25-1,31 [m, 14H, N(CH₂)₂(CH₂)₇CH₃]; 1,89 [quint., 2H, J 7,0 Hz, NCH₂CH₂(CH₂)₇CH₃]; 4,11 [t, 2H, J 7,0 Hz, NCH₂(CH₂)₈CH₃]; 6,82 (d, 1H, J 16,2 Hz, H-β); 6,94 (ddd, 1H, J 7,3; 7,6 e 1,2 Hz, H-5'); 7,08 (dd, 1H, J 7,9 e 1,2 Hz, H-3'); 7,22 (d, 1H, J 16,2 Hz, H-α); 7,25 (ddd, 1H, J 7,9; 7,6 e 1,8 Hz, H-4'); 7,32 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-2'',6''); 7,58 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-3'',5''); 7,54 (dd, 1H, J 7,3 e 1,8 Hz, H-6'); 7,63 (s, 1H, H-5); 10,42 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ¹³C: δ = 14,1 [N(CH₂)₉CH₃]; 22,6 [N(CH₂)₈CH₂CH₃]; 26,5 [N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₆CH₃]; 29,1-29,6 [N(CH₂)₃(CH₂)₄(CH₂)₂CH₃]; 30,0 [NCH₂CH₂(CH₂)₇CH₃]; 31,8 [NCH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CH₃]; 52,5 [NCH₂(CH₂)₈CH₃]; 117,0 (C-3'); 117,4 (C-1'); 117,7 (C-4); 119,4 (C-5'); 121,8 (C-α); 124,2 (q, J 270,3 Hz, CF₃); 125,6 (q, J 3,8 Hz, C-3'',5''); 126,2 (C-2'', 6''); 127,4 (C-β); 128,1 (C-6'); 128,3 (C-5); 129,2 (q, J 31,8 Hz, C-4''); 129,3 (C-4'); 140,9 (C-1''); 147,7 (C-3); 155,7 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 470 (M⁺, 100); 451 (9); 413 [(M-C₄H₉)⁺, 7]; 399 [(M-C₅H₁₁)⁺, 21]; 371 [(M-C₇H₁₅)⁺, 21]; 357 [(M-C₈H₁₇)⁺, 7]; 343 [(M-C₉H₁₉)⁺, 41]; 330 (49); 311 (32); 299 (41); 202 (5); 185 (10); 171 (56); 159 (6); 115 (7); 91 (C₇H₇⁺, 7); 69 (11).

EMAR (IE): Encontrado, 470,2547; Calculado para (C₂₈H₃₃N₂O¹⁹F₃); 470,2545.

(E)-1-Dodecil-3-(2-hidroxifenil)-4-(4-trifluorometilestiril)-1H-pirazol (184f);
(40%), sólido branco (cristalizado em etanol); p.f. 34-35°C.

RMN de ^1H : δ = 0,86 [t, 3H, J 6,7 Hz, $N(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$]; 1,25-1,31 [m, 18H, $N(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 1,89 [quint., 2H, J 6,8 Hz, $N\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 4,10 [t, 2H, J 6,8 Hz, $N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$]; 6,82 (d, 1H, J 16,2 Hz, H- β); 6,94 (ddd, 1H, J 7,3; 7,6 e 1,2 Hz, H-5'); 7,08 (dd, 1H, J 8,0 e 1,2 Hz, H-3'); 7,22 (d, 1H, J 16,2 Hz, H- α); 7,25 (ddd, 1H, J 8,0; 7,6 e 1,6 Hz, H-4'); 7,50 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-2'',6''); 7,54 (dd, 1H, J 7,3 Hz e 1,6 Hz, H-6'); 7,57 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-3'',5''); 7,63 (s, 1H, H-5); 10,39 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 14,1 [$N(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$]; 22,6 [$N(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 26,5 [$N(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 29,1-29,6 [$N(\text{CH}_2)_3(\text{CH}_2)_6(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$]; 30,0 [$N\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 31,9 [$N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 52,5 [$N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$]; 117,0 (C-3'); 117,4 (C-1'); 117,7 (C-4); 119,3 (C-5'); 121,7 (C- α); 124,2 (q, J 271,7 Hz, CF_3); 125,7 (q, J 3,8 Hz, C-3'',5''); 126,2 (C-2'',6''); 127,4 (C- β); 128,1 (C-6'); 128,3 (C-5); 129,0 (q, J 32,4 Hz, C-4''); 129,2 (C-4'); 140,9 (C-1''); 147,7 (C-3); 155,7 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 498 (M^+ , 100); 479 [$(\text{M}-\text{F})^+$, 9]; 469 [$(\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5)^+$, 5]; 455 [$(\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7)^+$, 8]; 441 [$(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9)^+$, 9]; 427 [$(\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{11})^+$, 6]; 413 [$(\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{13})^+$, 8]; 399 [$(\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{15})^+$, 20]; 385 [$(\text{M}-\text{C}_8\text{H}_{17})^+$, 18]; 371 [$(\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{19})^+$, 2]; 357 [$(\text{M}-\text{C}_{10}\text{H}_{21})^+$, 8]; 344 (16); 330 (28); 316 (8); 274 (1); 231 (2); 202 (3); 185 (6); 171 (25); 146 (3); 115 (5); 91 (C_7H_7^+ , 5); 69 (10).

EMAR (IE): Encontrado, 498,2869; Calculado para ($\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}^{19}\text{F}_3$); 498,2858.

(Z)-3(5)-(2-Deciloxifenil)-4-estiril-1H-pirazol (185a); (16%), óleo amarelo.

RMN de ^1H : δ = 0,87 [t, 3H, J 6,7 Hz, $O(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 1,25-1,45 [m, 14 H, $O\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$]; 1,85 [quint., 2H, J 7,0 Hz, $O(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$]; 4,07 [t, 2H, J 7,0 Hz, $O\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 6,43 (d, 1H, J 12,0 Hz, H- α); 6,57 (d, 1H, J 12,0 Hz, H- β); 7,01 (d, 1H, J 8,3 Hz, H-3'); 7,04 (dt, 1H, J 7,7 e 7,1 Hz, H-5'); 7,17 - 7,21 (m, 1H, H-4''); 7,26 (dt, 2H, J 6,8 e 7,6 Hz, H-3'',5''); 7,27 - 7,32 (m, 1H, H-4'); 7,36 (s, 1H, H-5); 7,39 (d, 2H, J 6,8 Hz, H-2'',6''); 7,70 (dd, 1H, J 7,7 e 1,6 Hz, H-6').

RMN de ^{13}C : δ = 14,1 [$O\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 22,6 [$O\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 26,1 [$O(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$]; 29,2-29,5 [$O\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$]; 31,8 [$O\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 68,9 [$O\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 112,3 (C-3'); 115,4 (C-4); 118,2 (C-1'); 120,9 (C-5'); 121,2 (C- α); 126,4 (C- β); 127,0 (C-4''); 128,2 (C-3'',5''); 128,6 (C-2'',6''); 129,5 (C-4'); 130,3 (C-6'); 137,5 (C-3); 137,6 (C-1''); 139,0 (C-5); 155,8 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 402 (M^+ , 100); 373 [(M-C₄H₉)⁺, 2]; 359 [(M-C₅H₁₁)⁺, 2]; 345 [(M-C₆H₁₃)⁺, 2]; 331 [(M-C₇H₁₅)⁺, 2]; 311 (4); 289 [(M-C₁₀H₂₁)⁺, 2]; 275 [(M-C₁₁H₂₃)⁺, 7]; 261 [(M-C₁₂H₂₅)⁺, 27]; 245 [(M-C₁₂H₂₅O)⁺, 7]; 231 (4); 216 (3); 202 (4); 185 (11); 171 (45); 155 (2); 128 (3); 115 (8); 102 (3); 91 (7); 77 (5); 55 (11).

EMAR (IE): Encontrado, 402,2657; Calculado para (C₂₇H₃₄N₂O); 402,2671.

(Z)-3(5)-(2-Dodeciloifenil)-4-estiril-1H-pirazol (185b); (15%), óleo amarelo.

RMN de ¹H: δ = 0,88 [t, 3H, *J* 6,7 Hz, O(CH₂)₁₁CH₃]; 1,24 - 1,43 [m, 18 H, O(CH₂)₂(CH₂)₉CH₃]; 1,84 [quint., 2H, *J* 7,0 Hz, OCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃]; 4,06 [t, 2H, *J* 7,0 Hz, OCH₂(CH₂)₁₀CH₃]; 6,43 (d, 1H, *J* 12,0 Hz, H- α); 6,57 (d, 1H, *J* 12,0 Hz, H- β); 7,00 (d, 1H, *J* 8,3 Hz, H-3'); 7,03 (ddd, 1H, *J* 7,5; 7,6 e 1,0 Hz, H-5'); 7,17 - 7,22 (m, 1H, H-4''); 7,26 (dt, 1H, *J* 7,0 e 7,4 Hz, H-3'',5''); 7,32 (ddd, 1H, *J* 8,3; 7,5 e 1,8 Hz, H-4'); 7,36 (s largo, 1H, H-5); 7,39 (d, 2H, *J* 7,0 Hz, H-2'',6''); 7,69 (dd, 1H, *J* 7,6 e 1,8 Hz, H-6').

RMN de ¹³C: δ = 14,1 [OCH₂(CH₂)₁₀CH₃]; 22,6 [O(CH₂)₁₀CH₂CH₃]; 26,1 [O(CH₂)₂CH₂(CH₂)₈CH₃]; 29,2; 29,3; 29,48, 29,54 e 29,6 [OCH₂CH₂CH₂(CH₂)₈CH₃]; 31,9 [O(CH₂)₉CH₂CH₂CH₃]; 68,9 [OCH₂(CH₂)₁₀CH₃]; 112,3 (C-3'); 115,5 (C-4); 118,2 (C-1'); 120,9 (C-5'); 121,2 (C- α); 127,0 (C-4''); 128,2 (C-3'',5''); 128,5 (C-2'',6''); 129,4 (C- β); 129,5 (C-4'); 130,3 (C-6'); 137,3 (C-5); 137,6 (C-3,1''); 155,8 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 430 (M^+ , 100); 415 [(M-CH₃)⁺, 1]; 401 [(M-C₂H₅)⁺, 2]; 373 [(M-C₄H₉)⁺, 3]; 339 (4); 289 [(M-C₁₀H₂₁)⁺, 2]; 275 [(M-C₁₁H₂₃)⁺, 7]; 261 [(M-C₁₂H₂₅)⁺, 25]; 245 (6); 231 (3); 202 (3); 185 (10); 171 (43); 128 (3); 115 (8); 102 (3); 91 (7); 78 (2); 69 (5); 55 (16).

EMAR (IE): Encontrado, 430,2986; Calculado para (C₂₉H₃₈N₂O); 430,2984

Análise elementar: Calculado para (C₂₉H₃₈N₂O; Mr = 430,625): C 74,56; H 7,82; N 6,21; Encontrado: C 74,25; H 7,87; N 6,16%.

(Z)-4-(4-Cloroestiril)-3(5)-(2-deciloifenil)-1H-pirazol (185c); (18%), óleo amarelo.

RMN de ¹H: δ = 0,87 [t, 3H, *J* 6,6 Hz, O(CH₂)₉CH₃]; 1,21-1,40 [m, 14 H, OCH₂CH₂(CH₂)₇CH₃]; 1,81 [quint., 2H, *J* 6,6 Hz, O(CH₂)₂(CH₂)₇CH₃]; 4,06 [t, 2H,

J 6,6 Hz, $OCH_2(CH_2)_8CH_3$]; 6,44 (d, 1H, J 11,9 Hz, H- α); 6,50 (d, 1H, J 11,9 Hz, H- β); 7,01 (dd, 1H, J 8,0 e 2,2 Hz, H-3'); 7,05 (ddd, 1H, J 8,2; 7,6 e 2,2 Hz, H-5'); 7,20 (d, 2H, J 8,4 Hz, H-3'',5''); 7,29 (d, 2H, J 8,4 Hz, H-2'',6''); 7,30-7,36 (m, 2H, H-4',5); 7,64 (dd, 1H, J 7,6 e 1,5 Hz, H-6').

RMN de ^{13}C : δ = 14,1 [$OCH_2(CH_2)_8CH_3$]; 22,6 [$OCH_2(CH_2)_7CH_2CH_3$]; 26,1 [$O(CH_2)_2CH_2(CH_2)_6CH_3$]; 29,0-29,5 [$OCH_2CH_2CH_2(CH_2)_4(CH_2)_2CH_3$]; 31,8 [$OCH_2(CH_2)_6CH_2CH_2CH_3$]; 68,9 [$OCH_2(CH_2)_8CH_3$]; 112,3 (C-3'); 115,0 (C-4); 118,0 (C-1'); 120,4 (C-5'); 121,9 (C- α); 128,2 (C- β); 128,4 (C-2'',6''); 129,4 (C-4'); 129,8 (C-3'',5''); 130,2 (C-6'); 132,6 (C-4''); 136,1 (C-1''); 138,2 (C-3); 138,6 (C-5); 155,8 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 438 [$(M^+, ^{37}Cl)$, 14]; 436 [$(M^+, ^{35}Cl)$, 44]; 423 (4); 314 (6); 313 (32); 295 [$(M-C_{10}H_{21})^+$, 2]; 281 (7); 279 [$(M-OC_{10}H_{21})^+$, 7]; 260 (10); 231 (5); 200 (7); 199 (26); 186 (27); 171 (100); 160 (14); 141 (10); 139 (21); 111 (8).

EMAR (IE): Encontrado, 436,2269; Calculado para $(C_{27}H_{33}N_2O^{35}Cl)$; 436,2281.

(Z)-4-(4-Cloroestiril)-3(5)-(2-dodeciloxifenil)-1H-pirazol (185d); (16%), óleo amarelo.

RMN de 1H : δ = 0,88 [t, 3H, J 6,7 Hz, $O(CH_2)_{11}CH_3$]; 1,24 - 1,43 [(m, 18 H, $O(CH_2)_2(CH_2)_9CH_3$]; 1,84 [(quint., 2H, J 7,0 Hz, $OCH_2CH_2(CH_2)_9CH_3$]; 4,06 [t, 2H, J 7,0 Hz, $OCH_2(CH_2)_{10}CH_3$]; 6,44 (AB, 1H, J 12,0 Hz, H- α); 6,50 (AB, 1H, J 12,0 Hz, H- β); 7,00 (d, 1H, J 8,5 Hz, H-3'); 7,03 (ddd, 1H, J 8,1; 7,4 e 0,9 Hz, H-5'); 7,20 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-3'',5''); 7,30 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-2'',6''); 7,32 (ddd, 1H, J 8,1; 8,5 e 1,5 Hz, H-4'); 7,35 (s, 1H, H-5); 7,65 (dd, 1H, J 7,4 e 1,5 Hz, H-6').

RMN de ^{13}C : δ = 14,1 [$OCH_2(CH_2)_{10}CH_3$]; 22,7 [$O(CH_2)_{10}CH_2CH_3$]; 26,1 [$O(CH_2)_2CH_2(CH_2)_8CH_3$]; 29,2; 29,3 29,5, 29,59 e 29,61 [$OCH_2CH_2CH_2(CH_2)_8CH_3$]; 31,9 [$OCH_2(CH_2)_8CH_2CH_2CH_3$]; 68,9 [$OCH_2(CH_2)_{10}CH_3$]; 112,3 (C-3'); 115,0 (C-4); 117,5 (C-1'); 120,9 (C-5'); 121,9 (C- α); 128,2 (C- β); 128,4 (C-2'',6''); 129,6 (C-4'); 129,9 (C-3'',5''); 130,2 (C-6'); 132,5 (C-4''); 136,1 (C-1''); 138,0 (C-3); 138,9 (C-5); 155,8 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 466 [$(M^+, ^{37}Cl)$, 47]; 464 [$(M^+, ^{35}Cl)$, 100]; 309 (5); 295 [$(M-C_{12}H_{25})^+$, 20]; 279 [$(M-OC_{12}H_{25})^+$, 4]; 260 (6); 231 (4); 202 (6); 185 (10); 171 (46); 125

(7); 91 (7); 69 (11).

EMAR (IE): Encontrado, 464,2577; Calculado para (C₂₉H₃₇N₂O³⁵Cl); 464,2594.

(E)-3(5)-(2-Deciloxifenil)-4-estiril-1H-pirazol (186a); (15%), sólido branco (cristalizado em etanol); **p.f.** 43-44°C.

RMN de ¹H (500 MHz): δ = 0,87 [t, 3H, *J* 7,0 Hz, O(CH₂)₉CH₃]; 1,24-1,39 [m, 14H, OCH₂CH₂(CH₂)₇CH₃]; 1,82 [quint., 2H, *J* 7,1 Hz, OCH₂CH₂(CH₂)₇CH₃]; 4,07 [t, 2H, *J* 7,1 Hz, OCH₂(CH₂)₈CH₃]; 6,95 (d, 1H, *J* 16,3 Hz, H-β); 7,05 (dd, 1H, *J* 8,0 e 1,0 Hz, H-3'); 7,07 (d, 1H, *J* 16,3 Hz, H-α); 7,08 (ddd, 1H, *J* 7,6; 7,7 e 1,0 Hz, H-5'); 7,22 (dd, 1H, *J* 7,6 e 1,3 Hz, H-4''); 7,33 (t, 2H, *J* 7,3 e 7,6 Hz, H-3'',5''); 7,37 (ddd, 1H, *J* 8,0; 7,7 e 1,7 Hz, H-4'); 7,45 (dd, 2H, *J* 7,3 e 1,3 Hz, H-2'',6''); 7,52 (dd, 1H, *J* 7,6 e 1,7 Hz, H-6'); 7,90 (s largo, 1H, H-5).

RMN de ¹³C: δ = 14,1 [OCH₂(CH₂)₈CH₃]; 22,7 [O(CH₂)₈CH₂CH₃]; 26,1 [O(CH₂)₂CH₂(CH₂)₆CH₃]; 29,1-29,48 [O(CH₂)₃(CH₂)₄(CH₂)₂CH₃]; 29,52 [OCH₂CH₂(CH₂)₇CH₃]; 31,9 [O(CH₂)₇CH₂CH₂CH₃]; 68,9 [OCH₂(CH₂)₈CH₃]; 112,5 (C-3'); 118,1 (C-1'); 118,2 (C-4); 120,1 (C-α); 121,1 (C-5'); 126,0 (C-2'',6''); 127,1 (C-4''); 127,9 (C-β); 128,6 (C-3'',5''); 129,8 (C-4'); 130,6 (C-6'); 136,3 (C-1''); 137,2 (C-5); 137,8 (C-3); 156,0 (C-2').

EM (MALDI TOF/TOF) m/z (int. rel.): 402,4 [(M+H)⁺, 5].

(E)-3(5)-(2-Dodeciloxifenil)-4-estiril-1H-pirazol (186b); (4%), óleo amarelo.

RMN de ¹H: δ = 0,88 [t, 3H, *J* 6,7 Hz, O(CH₂)₁₁CH₃]; 1,23-1,38 [m, 18H, O(CH₂)₂(CH₂)₉CH₃]; 1,79 [quint., 2H, *J* 7,0 Hz, OCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃]; 4,04 [t, 2H, *J* 7,0 Hz, OCH₂(CH₂)₁₀CH₃]; 6,93 (d, 1H, *J* 16,5 Hz, H-β); 7,01-7,06 (m, 1H, H-5'); 7,06 (d, 1H, *J* 16,5 Hz, H-α); 7,07 (dd, 1H, *J* 7,5 e 0,9 Hz, H-3'); 7,21 (dd, 1H, *J* 7,3 e 1,6 Hz, H-4''); 7,29-7,34 (m, 2H, H-3'',5''); 7,32-7,39 (m, 1H, H-4'); 7,44 (dd, 2H, *J* 7,2 e 1,6 Hz, H-2'',6''); 7,50 (dd, 1H, *J* 7,6 e 1,7 Hz, H-6'); 7,88 (s largo, 1H, H-5).

RMN de ¹³C: δ = 14,1 [OCH₂(CH₂)₁₀CH₃]; 22,7 [O(CH₂)₁₀CH₂CH₃]; 26,1 [O(CH₂)₂CH₂(CH₂)₈CH₃]; 29,1-29,5 [O(CH₂)₃(CH₂)₆(CH₂)₂CH₃]; 29,6 [OCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃]; 31,9 [O(CH₂)₉CH₂CH₂CH₃]; 68,8 [OCH₂(CH₂)₁₀CH₃]; 112,5 (C-3'); 118,4 (C-4); 119,5 (C-1',α); 121,0 (C-5'); 126,0 (C-2'',6''); 127,0 (C-4'); 127,7

(C-β); 128,6 (C-3'',5''); 129,7 (C-4''); 130,7 (C-6'); 137,3 (C-5); 137,8 (C-3,1''); 156,0 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 430 (M⁺, 100); 402 (3); 373 [(M-C₄H₉)⁺, 3]; 341 (5); 317 [(M-C₈H₁₇)⁺, 4]; 295 (7); 275 [(M-C₁₁H₂₃)⁺, 9]; 261 [(M-C₁₂H₂₅)⁺, 29]; 245 (8); 231 (5); 202 (6); 185 (16); 171 (58); 160 (6); 143 (10); 128 (12); 115 (16); 105 (6); 91 (27); 77 (9); 55 (23).

EMAR (IE): Encontrado, 430,2984; Calculado para (C₂₉H₃₈N₂O), 430,2984.

(E)-4-(4-Cloroestiril)-3(5)-(2-deciloifenil)-1H-pirazol (186c); (9%), óleo incolor.

RMN de ¹H: δ = 0,87 [t, 3H, J 6,7 Hz, O(CH₂)₉CH₃]; 1,24 - 1,42 [m, 14 H, OCH₂CH₂(CH₂)₇CH₃]; 1,80 [quint., 2H, J 6,9 Hz, OCH₂CH₂(CH₂)₇CH₃]; 4,06 [t, 2H, J 6,9 Hz, OCH₂(CH₂)₈CH₃]; 6,88 (d, 1H, J 16,5 Hz, H-β); 7,03 (d, 1H, J 16,5 Hz, H-α); 7,04 (dd, 1H, J 7,3 e 1,4 Hz, H-3'); 7,08 (ddd, 1H, J 7,6; 7,9 e 1,4 Hz, H-5'); 7,28 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-3'',5''); 7,36 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-2'',6''); 7,37 (ddd, 1H, J 7,3; 7,9 e 1,6 Hz, H-4'); 7,49 (dd, 1H, J 7,6 e 1,6 Hz, H-6'); 7,89 (s largo, 1H, H-5).

RMN de ¹³C: δ = 14,1 [OCH₂(CH₂)₈CH₃]; 22,7 [OCH₂(CH₂)₇CH₂CH₃]; 26,1 [O(CH₂)₂CH₂(CH₂)₆CH₃]; 29,1; 29,3; 29,47 e 29,51 [OCH₂CH₂(CH₂)₇CH₃]; 31,9 [O(CH₂)₇CH₂CH₂CH₃]; 68,9 [OCH₂(CH₂)₈CH₃]; 112,5 (C-3'); 117,5 (C-4); 118,1 (C-1'); 120,1 (C-α); 121,1 (C-5'); 126,4 (C-β); 127,2 (C-2'',6''); 128,7 (C-3'',5''); 129,9 (C-4'); 130,6 (C-6'); 132,5 (C-4''); 136,3 (C-1''); 137,1 (C-3); 137,4 (C-5); 156,0 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 438 [(M⁺, ³⁷Cl), 42]; 436 [(M⁺, ³⁵Cl), 100]; 402 [(M-Cl)⁺, 1]; 365 [(M-C₅H₁₁)⁺, 2]; 328 (2); 309 [(M-C₉H₁₉)⁺, 5]; 295 [(M-C₁₀H₂₁)⁺, 20]; 260 (6); 241 (2); 231 (4); 214 (2); 202 (4); 185 (10); 171 (58); 160 (5); 149 (2); 127 (2); 115 (5); 102 (2); 77 (3); 69 (6); 57 (17).

EMAR (IE): Encontrado, 436,2278; Calculado para (C₂₇H₃₃N₂O³⁵Cl); 436,2281.

(E)-4-(4-Cloroestiril)-3(5)-(2-dodeciloifenil)-1H-pirazol (186d); (16%), sólido branco (cristalizado em etanol); p.f. 104-105°C.

RMN de ¹H: δ = 0,88 [(t, 3H, J 6,8 Hz, O(CH₂)₁₁CH₃); 1,24-1,37 [(m, 18 H, OCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃); 1,81 [(quint., 2H, J 7,0 Hz, OCH₂CH₂CH₂(CH₂)₈CH₃); 4,06 [(t, 2H, J 7,0 Hz, OCH₂(CH₂)₁₀CH₃); 6,89 (d, 1H, J 16,4 Hz, H-β); 7,03 (d, 1H, J 16,4 Hz,

H- α); 7,05 (dd, 1H, J 8,4 e 1,0 Hz, H-3'); 7,08 (ddd, 1H, J 7,9; 7,5 e 1,0 Hz, H-5'); 7,28 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-3'',5''); 7,36 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-2'',6''); 7,38 (ddd, 1H, J 8,4; 7,5 e 1,8 Hz, H-4'); 7,49 (dd, 1H, J 7,9 e 1,8 Hz, H-6'); 7,89 (s, 1H, H-5).

RMN de ^{13}C : δ = 14,1 [$\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$]; 22,7 [$\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 26,1 [$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 29,2; 29,30; 29,34 e 29,5 [$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 29,6 [$\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 31,9 [$\text{O}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 68,9 [$\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$]; 112,5 (C-3'); 117,5 (C-4); 118,1 (C-1'); 120,1 (C- α); 121,1 (C-5'); 126,4 (C- β); 127,2 (C-2'',6''); 128,7 (C-3'',5''); 129,9 (C-4'); 130,6 (C-6'); 132,5 (C-4''); 136,3 (C-1''); 137,4 (C-3,5); 156,0 (C-2').

EM (MALDI TOF/TOF) m/z (int. rel.): 465,3 [$(\text{M} + \text{H})^+$, 10].

Análise elementar: Calculado para ($\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{O}$; $\text{Mr} = 465,070$): C 74,89; H 8,02; N 6,02; Encontrado: C 75,21; H 7,92; N 6,05%.

(E)-3(5)-(2-Deciloxifenil)-4-(4-trifluorometilestiril)-1H-pirazol (186e); (12%),
óleo amarelo.

RMN de ^1H (500 MHz): δ = 0,87 [t, 3H, J 7,0 Hz, $\text{O}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 1,25-1,39 [m, 14 H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$]; 1,78 [quint., 2H, J 6,9 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$]; 4,05 [t, 2H, J 6,9 Hz, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 6,94 (d, 1H, J 16,3 Hz, H- β); 7,05 (d, 1H, J 8,1 Hz, H-3'); 7,08 (ddd, 1H, J 7,7; 7,5 e 0,8 Hz, H-5'); 7,13 (d, 1H, J 16,3 Hz, H- α); 7,39 (ddd, 1H, J 7,7; 8,1 e 1,7 Hz, H-4'); 7,47 (dd, 1H, J 7,5 e 1,7 Hz, H-6'); 7,51 (d, 2H, J 8,3 Hz, H-2'',6''); 7,56 (d, 2H, J 8,3 Hz, H-3'',5''); 7,90 (s, 1H, H-5).

RMN de ^{13}C (125 MHz): δ = 14,1 [$\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 22,6 [$\text{O}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 26,0 [$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$]; 29,1; 29,3; 29,47 e 29,51 [$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$]; 31,8 [$\text{O}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 68,9 [$\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 112,5 (C-3'); 117,3 (C-4); 118,1 (C-1'); 121,0 (C-5'); 122,0 (C- α); 122,4 (q, J 270,8 Hz, CF_3); 125,5 (q, J 3,8 Hz, C-3'',5''); 125,9 (C- β); 126,0 (C-2'',6''); 128,6 (q, J 32,4 Hz, C-4''); 130,1 (C-4'); 130,7 (C-6'); 137,0 (C-5); 138,1 (C-3); 141,3 (C-1''); 156,1 (C-2').

(E)-3-(2-Dodeciloxifenil)-4-(4-trifluorometilestiril)-1H-pirazol (186f); (10%),
óleo amarelo.

RMN de ^1H : δ = 0,88 [t, 3H, J 6,8 Hz, $\text{O}(\text{CH}_2)_{11}\underline{\text{CH}_3}$]; 1,23-1,41 [m, 18 H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 1,80 [quint., 2H, J 7,1 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 4,07 [t, 2H, J 7,1 Hz, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$]; 6,96 (d, 1H, J 16,3 Hz, H- β); 7,06 (dd, 1H, J 8,3 e 0,8 Hz, H-3'); 7,09 (ddd, 1H, J 7,7; 7,5 e 0,8 Hz, H-5'); 7,14 (d, 1H, J 16,3 Hz, H- α); 7,39 (ddd, 1H, J 8,3; 7,7 e 1,7 Hz, H-4'); 7,48 (dd, 1H, J 7,5 e 1,7 Hz, H-6'); 7,52 (d, 2H, J 8,3 Hz, H-2'',6''); 7,57 (d, 2H, J 8,3 Hz, H-3'',5''); 7,92 (s largo, 1H, H-5).

RMN de ^{13}C : δ = 14,1 [$\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_{10}\underline{\text{CH}_3}$]; 22,7 [$\text{O}(\text{CH}_2)_{10}\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$]; 26,1 [$\text{O}(\text{CH}_2)_2\underline{\text{CH}_2}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 29,1; 29,3; 29,47 e 29,6 [$\text{OCH}_2\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2(\underline{\text{CH}_2})_6(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$]; 31,9 [$\text{O}(\text{CH}_2)_9\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 68,9 [$\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$]; 112,6 (C-3'); 117,8 (C-4); 117,9 (C-1'); 121,1 (C-5'); 122,0 (C- α); 123,5 (q, J 235,6 Hz, $\underline{\text{CF}_3}$); 125,5 (q, J 3,8 Hz, C-3'',5''); 126,0 (C-2'',6''); 126,1 (C- β); 128,0 (q, J 32,5 Hz, C-4''); 130,1 (C-4'); 130,6 (C-6'); 137,5 (C-5); 137,8 (C-3); 141,3 (C-1''); 156,1 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 498 (M^+ , 57); 343 [$(\text{M}-\text{C}_{11}\text{H}_{23})^+$, 18]; 331 (24); 330 [$(\text{M}-\text{C}_{12}\text{H}_{25})^+$, 35]; 329 (37); 313 [$(\text{M}-\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{O})^+$, 10]; 172 (10); 171 (100); 160 (7); 145 (5); 124 (4); 96 (2); 64 (13).

EMAR (IE): Encontrado, 498,2874; Calculado para $(\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}^{19}\text{F}_3)$; 498,2858.

A quantidade de composto obtida no caso dos derivados **(187c)** e **(188b,e,f)** não permitiu efectuar a caracterização completa destes derivados. Contudo, foi possível obter os respectivos espectros de RMN de ^1H e os espectros de massa de impacto electrónico, que confirmam a estrutura destes compostos.

(Z)-4-(4-Cloroestiril)-1-decil-3-(2-deciloifenil)-1H-pirazol (187c); (2%), óleo incolor.

RMN de ^1H : δ = 0,87 [t, 6H, J 6,6 Hz, $\text{N}(\text{CH}_2)_9\underline{\text{CH}_3}$ e $\text{O}(\text{CH}_2)_9\underline{\text{CH}_3}$]; 1,20-1,33 [m, 28H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ e $\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$]; 1,60 [quint., 2H, J 7,3 Hz, $\text{NCH}_2\underline{\text{CH}_2}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$]; 1,92 [quint., 2H, J 7,1 Hz, $\text{OCH}_2\underline{\text{CH}_2}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$]; 3,91 [t, 2H, J 7,3 Hz, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 4,15 [t, 2H, J 7,1 Hz, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 6,94 (ddd, 1H, J 7,7; 7,5 e 1,2 Hz, H-5'); 7,07 (dd, 1H, J 8,2 e 1,2 Hz, H-3'); 7,20-7,28 (m, 1H, H-4'); 7,32 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-3'',5''); 7,38 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-2'',6''); 7,56 (dd, 1H, J 7,7 e 1,6 Hz, H-6'); 7,64 (s largo, 1H, H-5).

EM (IE) m/z (int. rel.): 578 [(M⁺, ³⁷Cl), 4]; 576 [(M⁺, ³⁵Cl), 16]; 449 (15); 436 (100); 435 (26); 407 (5); 393 (3); 379 (5); 365 (18); 351 (16); 323 (6); 311 (50); 309 (60); 296 (57); 295 (36); 282 (14); 260 (13); 199 (7); 185 (13); 171 (82).

EMAR (IE): Encontrado, 576,3823; Calculado para (C₃₇H₅₃N₂O³⁵Cl); 576,3846.

(E)-1-Dodecil-3-(2-dodeciloifenil)-4-estiril-1H-pirazol (188b); (7%), óleo incolor.

RMN de ¹H: δ = 0,88 [t, 3H, *J* 6,6 Hz, N(CH₂)₁₁CH₃]; 0,88 [t, 3H, *J* 6,6 Hz, O(CH₂)₁₁CH₃]; 1,11 – 1,33 [m, 36H, N(CH₂)₂(CH₂)₉CH₃) e O(CH₂)₂(CH₂)₉CH₃]; 1,62 [quint., 2H, *J* 6,5 Hz, NCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃]; 1,92 [quint., 2H, *J* 7,2 Hz, OCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃]; 3,93 [t, 2H, *J* 6,5 Hz, NCH₂(CH₂)₁₀CH₃]; 4,14 [t, 2H, *J* 7,2 Hz, OCH₂(CH₂)₁₀CH₃]; 6,68 (d, 1H, *J* 16,3 Hz, H-α); 6,84 (d, 1H, *J* 16,3 Hz, H-β); 7,00-7,48 (m, 8H, H-3', 4', 5', 2'', 3'', 4'', 5'', 6''); 7,60 (dd, 1H, *J* 7,5 e 1,6 Hz, H-6'); 7,66 (s, 1H, H-5).

(E)-1-Decil-3-(2-deciloifenil)-4-(4-trifluorometilestil)-1H-pirazol (188e); (5%),
óleo incolor.

RMN de ¹H: δ = 0,87 [t, 6H, *J* 6,7 Hz, N(CH₂)₉CH₃ e O(CH₂)₉CH₃]; 1,08–1,35 [m, 28H, N(CH₂)₂(CH₂)₇CH₃) e O(CH₂)₂(CH₂)₇CH₃]; 1,62 [quint., 2H, *J* 6,7 Hz, NCH₂CH₂(CH₂)₇CH₃]; 1,93 [quint., 2H, *J* 7,1 Hz, OCH₂CH₂(CH₂)₇CH₃]; 3,93 [t, 2H, *J* 6,7 Hz, NCH₂(CH₂)₈CH₃]; 4,15 [t, 2H, *J* 7,1 Hz, OCH₂(CH₂)₈CH₃]; 6,68 (d, 1H, *J* 16,5 Hz, H-α); 6,94 (d, 1H, *J* 16,5 Hz, H-β); 6,97 (dd, 1H, *J* 7,2 e 0,8 Hz, H-3'); 7,03 (ddd, 1H, *J* 7,8; 7,5 e 0,8 Hz, H-5'); 7,37 (ddd, 1H, *J* 7,2; 7,8 e 1,8 Hz, H-4'); 7,41 (d, 2H, *J* 8,2 Hz, H-2'', 6''); 7,43 (d, 1H, *J* 7,5 e 1,8 Hz, H-6'); 7,50 (d, 2H, *J* 8,2 Hz, H-3'', 5''); 7,68 (s, 1H, H-5).

EM (IE) m/z (int. rel.): 610 (M⁺, 48); 591 [(M-F)⁺, 6]; 553 [(M-C₄H₉)⁺, 6]; 539 [(M-C₅H₁₁)⁺, 13]; 525 [(M-C₆H₁₃)⁺, 10]; 498 (5); 497 [(M-C₈H₁₇)⁺, 15]; 484 [(M-C₉H₁₉)⁺, 32]; 483 (100); 470 [(M-C₁₀H₂₁)⁺, 39]; 469 (38); 451 (22); 399 (8); 357 (8); 344 (13); 343 (26); 329 (44); 309 (53); 199 (6); 173 (12); 171 (34); 145 (6).

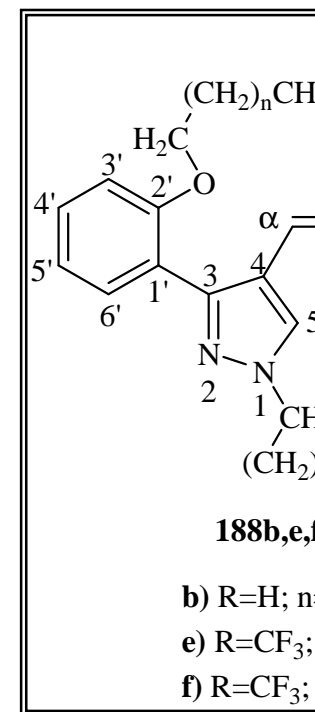
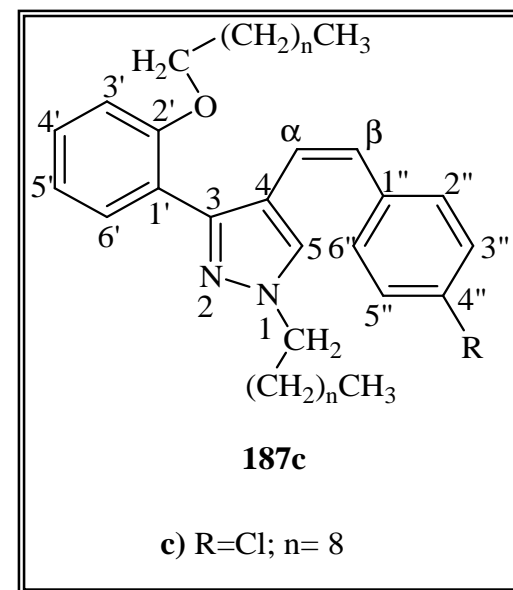
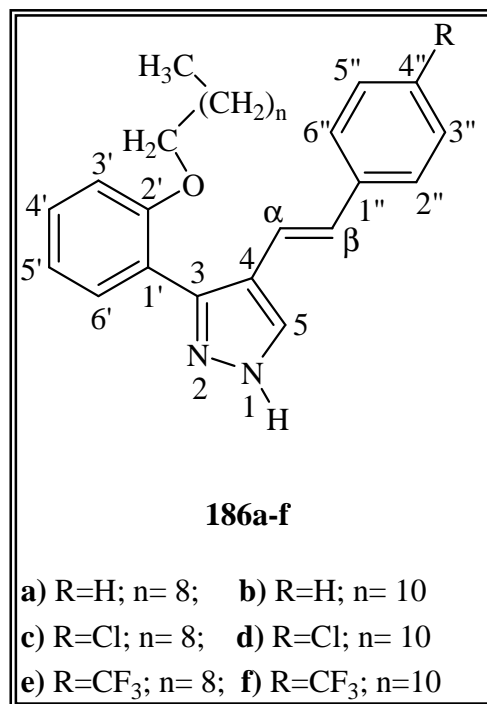
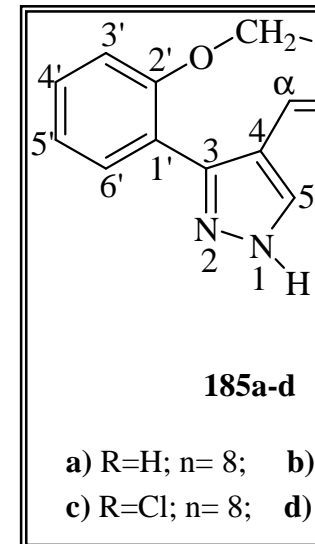
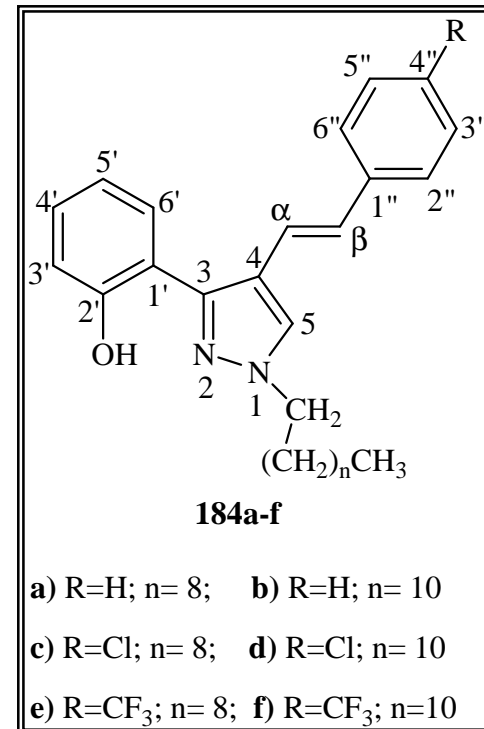
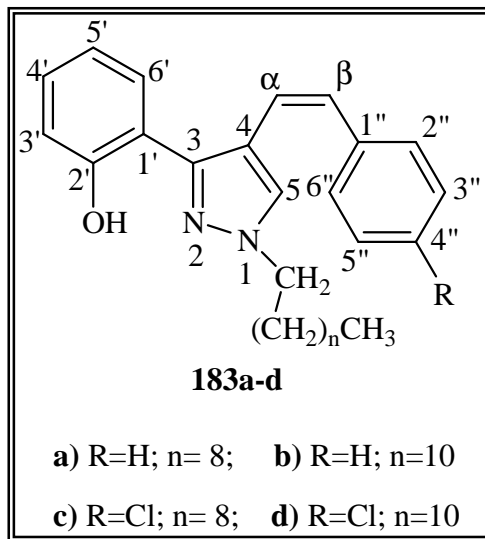
EMAR (IE): Encontrado, 610,4121; Calculado para (C₃₈H₅₃N₂O¹⁹F₃); 610,4110.

(E)-1-Dodecil-3-(2-dodeciloifenil)-4-(4-trifluorometil-estiril)-1H-pirazol (188f);

(4%), óleo incolor.

RMN de ^1H : δ = 0,87 [t, 3H, J 6,7 Hz, $N(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$]; 0,88 [t, 3H, J 6,8 Hz, $O(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$]; 1,08 – 1,35 [m, 36H, $N(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$ e $O(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 1,60 [quint., 2H, J 7,2 Hz, $N\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 1,91 [quint., 2H, J 7,4 Hz, $O\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 3,93 [t, 2H, J 7,2 Hz, $N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$]; 4,15 [t, 2H, J 7,4 Hz, $O\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$]; 6,68 (d, 1H, J 16,6 Hz, H- α); 6,94 (d, 1H, J 16,6 Hz, H- β); 7,03 (ddd, 1H, J 7,3; 7,5 e 0,9 Hz, H-5'); 7,04 (dd, 1H, J 7,3 Hz, H-3'); 7,34 – 7,37 (m, 1H, H-4'); 7,38 (d, 2H, J 8,2 Hz, H-2'',6''); 7,43 (dd, 1H, J 7,5 e 1,8 Hz, H-6'); 7,50 (d, 2H, J 8,2 Hz, H-3'',5''); 7,69 (s, 1H, H-5).

EM (IE) m/z (int. rel.): 667 (M^+ , 100); 623 [$(M-\text{C}_3\text{H}_7)^+$, 3]; 581 [$(M-\text{C}_6\text{H}_{13})^+$, 3]; 553 [$(M-\text{C}_8\text{H}_{17})^+$, 5]; 539 [$(M-\text{C}_9\text{H}_{19})^+$, 3]; 525 [$(M-\text{C}_{10}\text{H}_{21})^+$, 6]; 512 [$(M-\text{C}_{11}\text{H}_{22})^+$, 9]; 499 (24); 481 [$(M-\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{O})^+$, 5]; 469 (3); 441 (4); 399 (5); 369 (4); 357 (6); 343 (15); 331 (12); 313 (6); 301 (4); 275 (3); 233 (3); 211 (5); 197 (8); 185 (11); 171 (23); 159 (7); 120 (6).



4. Bibliografia

1. Ver referência 72 do Capítulo 3 da Parte I.
2. L. C. Behr, R. Fusco, C. H. Jarboe, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **1967**.
3. Y. H. Choi, A. Hazekamp, A. M. G. Peltenburg-Looman, M. Frédérich, C. Erkelens, A. W. M. Lefeber, R. Verpoorte, *Phytochem. Anal.*, **2004**, *15*, 345.

Capítulo 3

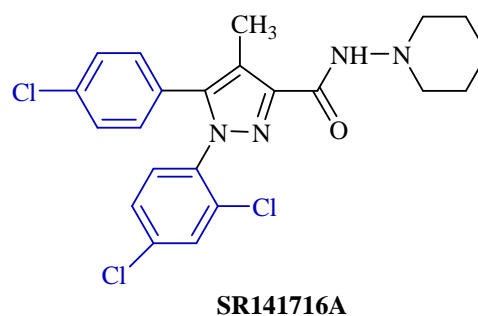
Síntese de 1-Alquil-3- e 5-(2-hidroxifenil)-
1*H*-pirazóis Clorados com Potencial
Actividade Canabinóide

1. Introdução	353
2. Desenvolvimento de um método de síntese de 1-alkil-3(5)-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis	354
2.1. Reacção de esterificação de clorofenóis	356
2.2. Rearranjo de Fries de ésteres fenólicos	356
2.3. Esterificação de acetofenonas por reacção com ácidos benzóicos devidamente substituídos	358
2.4. Síntese de dicetonas pelo método de Baker-Venkataraman	359
2.5. Síntese de pirazóis por reacção de 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-onas com o hidrato de hidrazina	360
2.6. <i>N</i> -alkilação de 3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis	362
2.7. Limitações desta metodologia de síntese de 1-alkil-3(5)-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis	363
3. Modificação do método de síntese de 1-alkil-3(5)-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis	363
3.1. Benzilação de 2'-hidroxiacetofenonas	365
3.2. Síntese da 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-ona através da condensação de Claisen	365
3.3. Síntese e <i>N</i> -alkilação do 3(5)-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol	366
3.4. Síntese e bromação de 2'-benziloxicalconas	367
3.5. Síntese de pirazóis a partir de α,β -dibromo-2'-benziloxicalconas	368
3.6. <i>N</i> -alkilação de 3(5)-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis	369
3.7. Desbenzilação de 1-alkil-3(5)-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis	370
4. Caracterização estrutural dos compostos sintetizados	371
4.1. Caracterização por RMN	371
4.2. Caracterização por espectrometria de massa	420
5. Procedimento Experimental	436
5.1. Solventes, sílicas e equipamento utilizados	436
5.2. Síntese dos compostos precursores de 1-alkil-3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis e de 1-alkil-5-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis	436
Anexo 5	465
6. Bibliografia	467

Síntese de 1-Alquil-3- e 5-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis Clorados com Potencial Actividade Canabinóide

1. Introdução

Os pirazóis possuem propriedades farmacológicas muito importantes e por isso são uma classe de compostos frequentemente usados na procura de novas drogas canabinérgicas. Vários derivados de diarilpirazóis têm sido sintetizados e submetidos a ensaios biológicos para avaliar a sua afinidade para receptores canabinóides.¹ Alguns



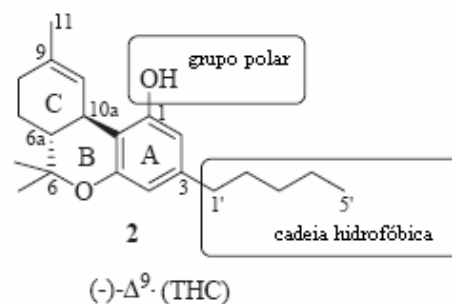
destes derivados que possuem elevada afinidade para este tipo de receptores apresentam átomos de cloro nas posições 4 ou 2,4 dos anéis aromáticos, como por exemplo o **SR141716A**. Provavelmente a presença destes átomos tem como função aumentar o volume do anel aromático de modo a que este se ligue melhor ao receptor.¹ Por outro lado a introdução de halogénios em canabinóides clássicos originou compostos com diferentes afinidades para receptores tipo CB₁,² além de que um maior impedimento estérico poderá conferir maior selectividade a um potencial fármaco no caso deste poder interagir com mais do que um tipo de receptores. Além disso encontram-se descritos na literatura vários derivados de pirazóis clorados que possuem actividade farmacológica.³

Um dos objectivos deste trabalho era sintetizar uma gama de 1-alkil-3- e 5-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis contendo três ou quatro átomos de cloro em diferentes posições (**Figura 76**), tendo em consideração o possível efeito benéfico da presença de átomos de cloro neste tipo de compostos e proceder à avaliação da sua actividade canabinóide, mais concretamente da sua afinidade para receptores canabinóides do tipo CB₁, através de ensaios de união competitiva de radioligandos (“binding”) em membranas humanas.

Estes compostos possuem outros requisitos estruturais importantes para a ligação a receptores do tipo CB₁, nomeadamente:

- a presença de anéis aromáticos nas posições 3 e 5 do núcleo do pirazol;
- a presença de cadeias alifáticas de tamanho variável ($n = 9$ ou $n = 11$), que

correspondem à porção lipofílica que também existe na estrutura do Δ^9 -THC, o componente mais activo do cannabis. As interacções fármaco-receptor envolvem basicamente o mesmo tipo de forças que existem na partição de um soluto entre uma fase aquosa e uma fase orgânica imiscíveis.



Deste modo, as cadeias alifáticas além de modularem o tamanho da molécula, como são lipofílicas ou hidrofóbicas, também lhe conferem maior solubilidade.⁴ Em geral, para cadeias alquílicas com o mesmo número de carbonos, as cadeias lineares conferem maior solubilidade do que as cadeias ramificadas, tendo-se optado por introduzir cadeias lineares. Por outro lado o facto de serem cadeias longas de 10 ou 12 átomos de carbono, conferem maior flexibilidade conformacional à molécula.

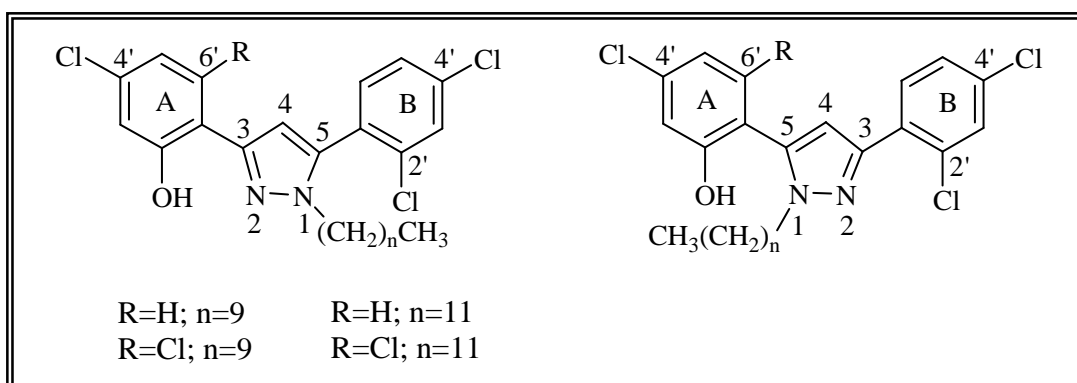


Figura 76 - 1-Alquil-3- e 5-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis clorados com potencial actividade canabinóide.

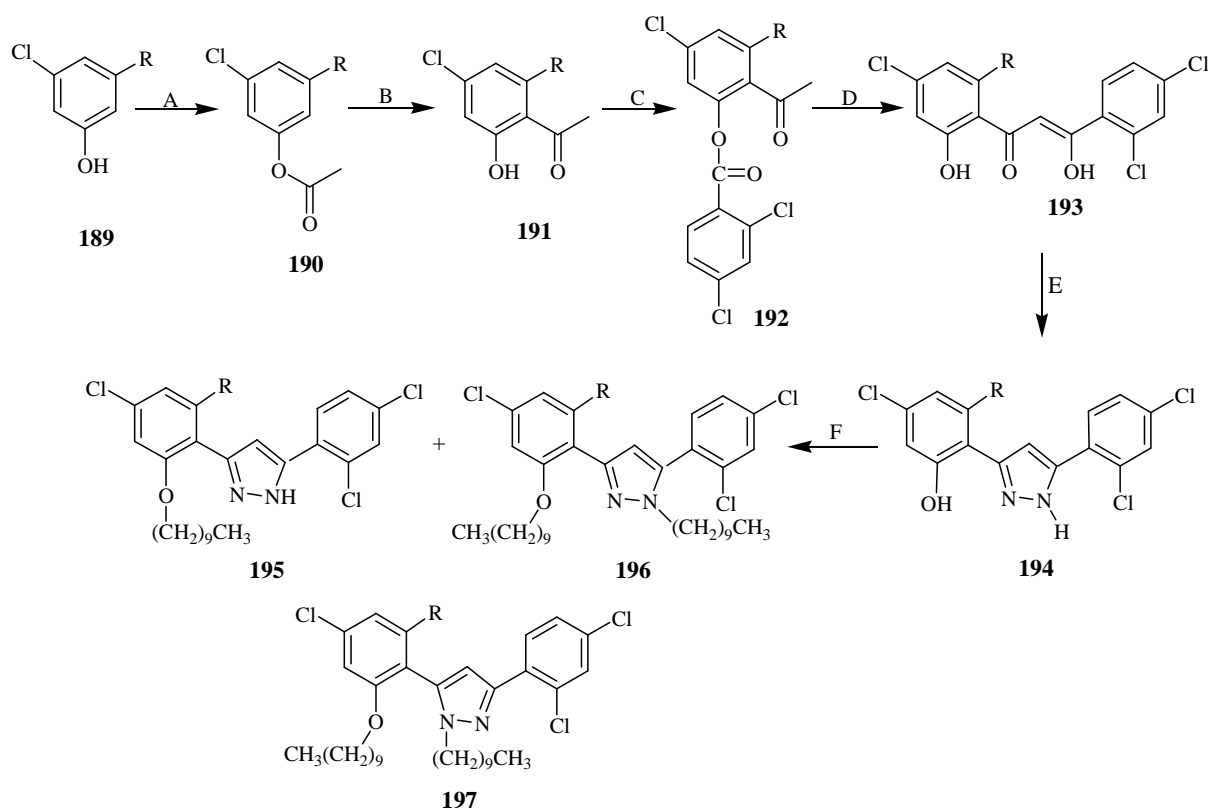
2. Desenvolvimento de um método de síntese de 1-alkuil-3(5)-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis

A síntese de novos derivados de 1-alkuil-3(5)-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis foi iniciada a partir de clorofenóis, 2,4-diclorobenzaldeído ou 2,4-diclorobenzoato de etilo adequadamente substituídos. Neste ponto abordar-se-à a metodologia proposta inicialmente para a síntese de 1-alkuil-3(5)-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis, começando por descrever cada um dos passos que

constituem a via sintética. Naturalmente esta via sintética foi sofrendo modificações sempre que houve necessidade de contornar algumas complicações que surgiram em determinados passos da síntese.

A Metodologia proposta inicialmente para a obtenção de 1-alkil-3(5)-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis (pirazóis com uma cadeia de 10 e de 12 átomos de carbono na posição 1) consistia nas seguintes transformações (**Esquema 104, Método 1**):

Método 1

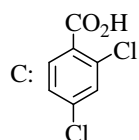


Compostos 189 - 197

a) R=H b) R=Cl

A: CH_3COCl , piridina seca, sob N_2 , temperatura ambiente;

B: AlCl_3 , 150 °C;



D: KOH, DMSO, sob N_2 , temperatura ambiente; ou NaH, THF seco, 85°C, sob N_2 ;

E: MeOH, $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, sob N_2 , temperatura ambiente;

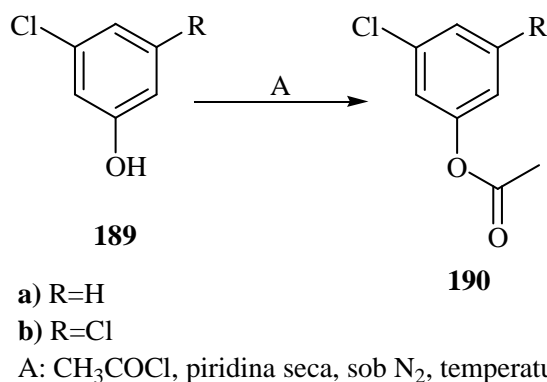
F: $\text{Br}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$, K_2CO_3 , acetona, sob N_2 , 75°C;

Esquema 104

- A) Esterificação do fenol (**189**).
- B) Rearranjo de Fries do éster (**190**) (que consiste na transposição do grupo acilo para a posição 1 da acetofenona resultante **191**).
- C) Esterificação da acetofenona (**191**) (por reacção entre esta e o ácido benzoico devidamente substituído).
- D) Rearranjo de Baker-Venkataraman (obtenção da dicetona **193a** partir do éster **192a** obtido em C).
- E) Síntese do pirazol (**194**) através da reacção de dicetonas com hidrazina.
- F) *N*-alquilação do pirazol em condições básicas.

2.1. Reacção de esterificação de clorofenóis

A esterificação dos fenóis (**189a,b**) foi efectuada por reacção com o cloreto de acetilo em piridina seca e à temperatura ambiente, durante 16 horas (**Esquema 105**). Os ésteres (**190a,b**) foram obtidos sob a forma de óleos, com rendimentos elevados (91-97%) após purificação por cromatografia em coluna usando diclorometano como eluente.

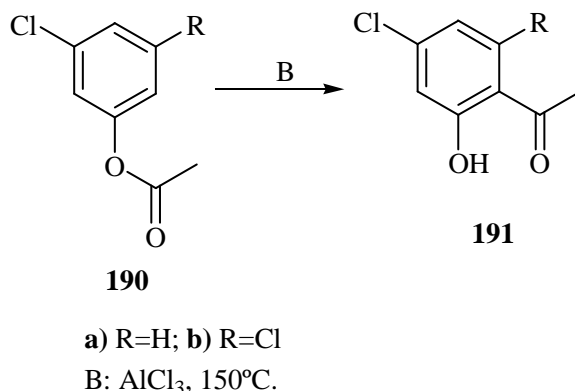


Esquema 105

2.2. Rearranjo de Fries de ésteres fenólicos

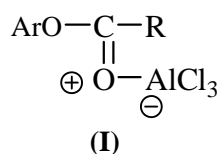
Por aquecimento de ésteres fenólicos (**190a,b**) com o cloreto de alumínio, o grupo acilo migra do oxigénio fenólico para uma posição *orto* ou *para* do anel, dando assim origem a um acilfenol, que se pode designar também como sendo uma cetona. Esta reacção denominada rearranjo de Fries, utiliza-se frequentemente, em vez da acilação directa, na

síntese de cetonas fenólicas.^{5,6} Geralmente obtêm-se os *o*- e *p*-acilfenóis mas, as condições da reacção de Fries podem ser controladas de modo a favorecer a formação de um dos produtos. A razão *orto/para* depende da temperatura, do solvente, e da quantidade de cloreto de alumínio usada. Em geral, temperaturas mais baixas favorecem a formação do *p*-acilfenol enquanto que temperaturas mais elevadas favorecem a formação do *o*-acilfenol. O rearranjo de Fries dos ésteres (**190a,b**) a alta temperatura (150°C) origina as 2'-hidroxiacetofenonas correspondentes (**191a,b**), por migração do grupo acilo para a posição *orto* (**Esquema 106**). Estas acetofenonas foram obtidas sob a forma de óleos, com muito bons rendimentos (84-97%), após a purificação da mistura reaccional através de cromatografia em coluna, usando como eluente uma mistura de diclorometano/ciclohexano na proporção de 1:1.



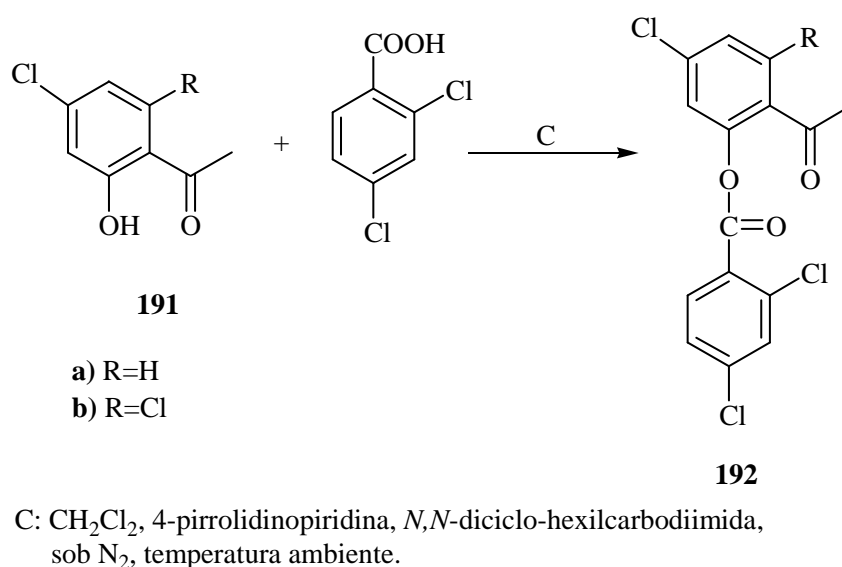
Esquema 106

O mecanismo da reacção de Fries, usando o cloreto de alumínio como catalisador, ainda não está bem esclarecido. Algumas opiniões defendem que o mecanismo é um processo completamente intermolecular, outras opiniões defendem que é completamente intramolecular e outras ainda, defendem que se trata de um mecanismo parcialmente inter- e intramolecular.⁶ Contudo, sabe-se que ocorre inicialmente a formação de um complexo (**I**) entre o substrato e o catalisador. Por isso, é necessário que o substrato e o catalisador se encontrem, pelo menos, na proporção de 1:1 para que seja possível a formação deste complexo.



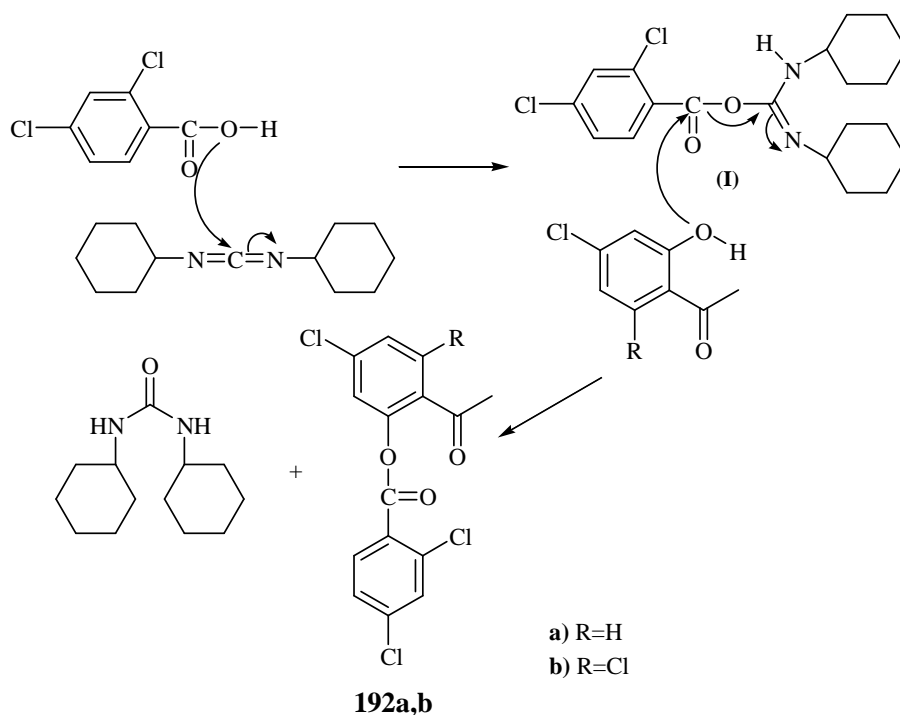
2.3. Esterificação de acetofenonas por reacção com ácidos benzóicos devidamente substituídos

A reacção das acetofenonas (**191a,b**) com o ácido 2,4-diclorobenzóico, na presença de (DCC) e 4-pirrolidinopiridina, em diclorometano e à temperatura ambiente, originou os ésteres (**192a,b**) com bons rendimentos (81-98%) (**Esquema 107**). Ao terminar a reacção foi necessário filtrar a ureia que se forma e o éster pretendido foi isolado por purificação da mistura reaccional através de cromatografia em coluna, usando como eluente uma mistura de diclorometano/hexano na proporção de 1:1.



Esquema 107

O mecanismo da reacção de esterificação das 4'-cloro-2'-hidroxiacetofenonas (**191a,b**) nestas condições (**Esquema 108**) prevê a formação de um intermediário, uma *O*-acilureia (**I**), que vai activar o grupo carbonilo do ácido carboxílico e facilitar o ataque por parte do grupo 2'-hidroxilo da acetofenona. No final da reacção temos a acetofenona esterificada pretendida (**192a,b**) e a diciclo-hexilureia, que nas condições da reacção precipita permitindo a sua remoção por filtração.



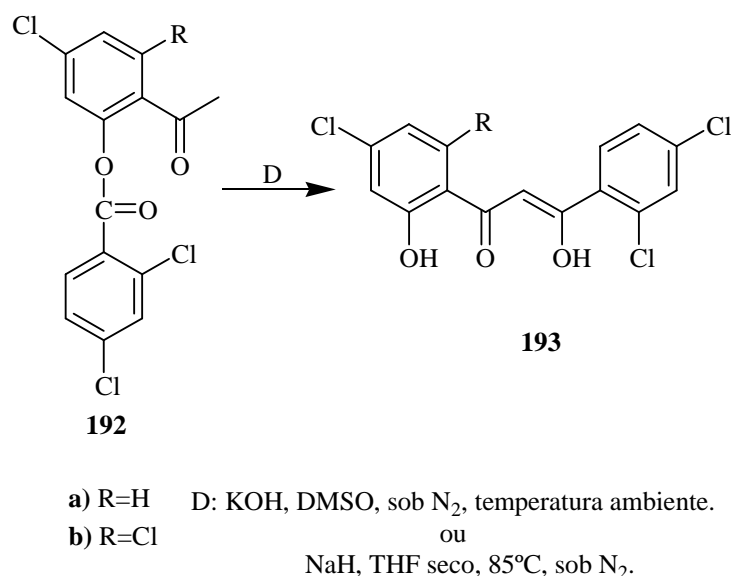
Esquema 108

2.4. Síntese de dicetonas pelo método de Baker-Venkataraman

O tratamento dos ésteres (**192a,b**) com uma solução concentrada de hidróxido de potássio em DMSO deu origem às dicetonas (**193a,b**) em rendimentos moderados (**193a**, 68%; **193b**, 37%; **Tabela 51, Método A**). Contudo, o rendimento da síntese da dicetona (**193b**) foi incrementado para 64% quando se efectuou o rearranjo de Baker-Venkataraman⁷⁻⁹ em condições reaccionais diferentes, usando hidreto de sódio em THF seco (**Tabela 51; Método B**). As dicetonas (**193a,b**) encontram-se normalmente na forma de um equilíbrio ceto-enólico no entanto, nos esquemas 104 e 109 está representada apenas a forma enólica uma vez que esta é a forma mais abundante e aquela que se identifica no espectro de RMN de ¹H (**Esquema 109**).

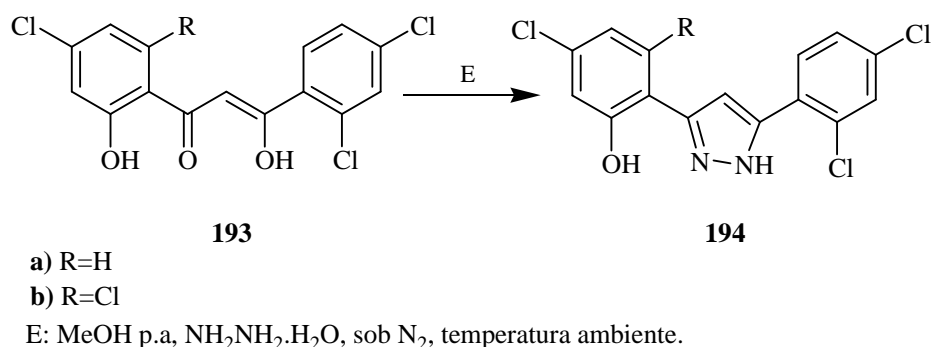
	<i>Método A</i>	<i>Método B</i>
Composto	Rendimento (%)	Rendimento (%)
193a	68	3*
193b	37	64

Tabela 51 – Rendimentos obtidos na síntese das dicetonas (**193a,b**) pelo método de Baker-Venkataraman.* O tempo de reacção foi de 15 minutos e ocorre uma extensa degradação da mistura reaccional.



2.5. Síntese de pirazóis por reacção de 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-onas com o hidrato de hidrazina

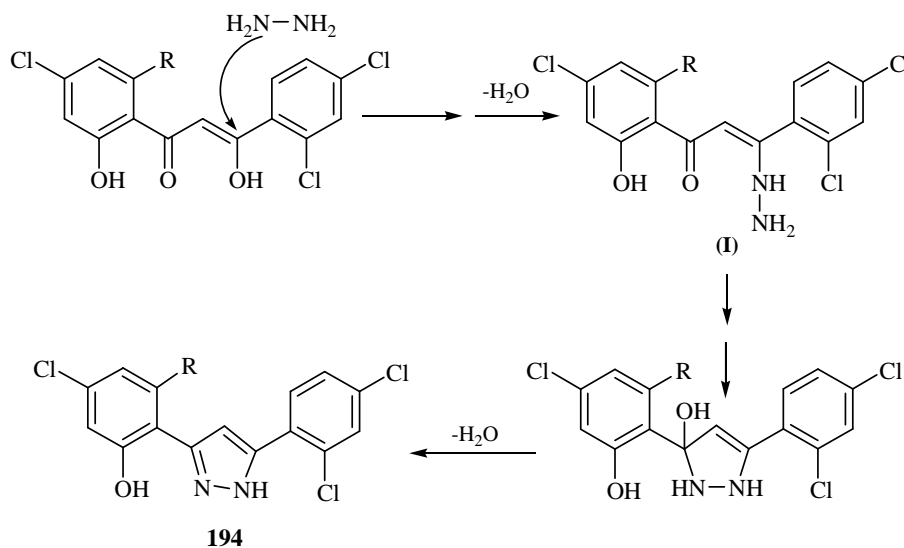
A reacção de dicetonas com hidrazinas é um método clássico de síntese de pirazóis e muitas vezes referenciado na literatura.^{10,11} A reacção de 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-onas (**193a,b**) com o hidrato de hidrazina em metanol e à temperatura ambiente deu origem aos correspondentes pirazóis (**194a,b**) em rendimentos moderados a bons (40-68%) (**Esquema 110**).



O mecanismo da reacção de compostos 1,3-dicarbonílicos com a hidrazina tem sido estudado em várias ocasiões por Coispeau e Elguero^{10,11} e sabe-se que depende não só da natureza dos substituintes de ambos os reagentes, mas também das condições do meio

reaccional, em particular do solvente, da temperatura e do pH. O mecanismo que se propõe para a síntese dos 3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis (**194a,b**) segue os pressupostos destes autores.^{10,11} No caso dos compostos (**193a,b**) existe apenas uma forma enólica, com o grupo 3-hidroxilo, pois o grupo 2'-hidroxilo estabelece com o grupo carbonilo da posição 1 uma ligação de hidrogénio e impede a formação da forma enólica com o grupo 1-hidroxilo. Além disso a hidrazina usada é simétrica, reduzindo o número de possibilidades de ataque nucleófilo ao grupo carbonilo. De acordo com a previsão teórica, o resultado desta reacção seria a formação de uma mistura de dois tautómeros. No entanto, a existência do grupo 2'-hidroxilo é suficiente para impedir a troca de hidrogénio do anel pirazólico entre os dois átomos de azoto e garantir que em solução existirá o 3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol pretendido (**194a,b**).

O mecanismo da reacção consistirá num ataque nucleofílico do azoto da hidrazina ao carbono da posição 3, com a consequente formação do intermediário (**I**), que nas condições reacionais cicliza, mediante a formação de uma hidrazona originando o pirazol pretendido (**Esquema 111**).

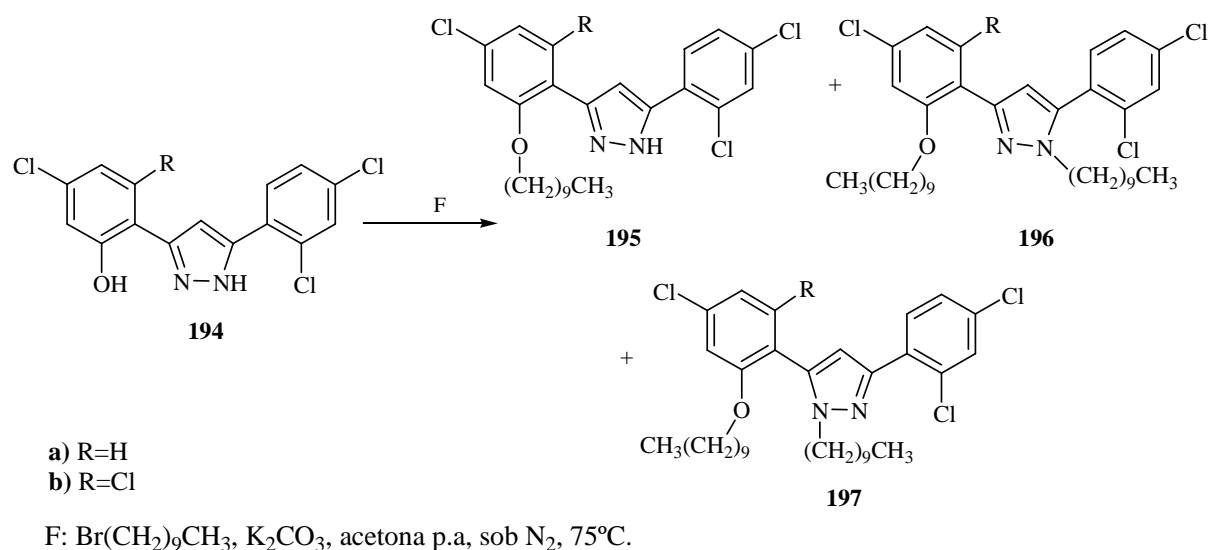


Esquema 111

2.6. N-alkilação de 3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis

No capítulo anterior foram apresentadas algumas considerações importantes sobre as reacções de alquilação de pirazóis. Referiu-se nesse capítulo que vários factores podem ter influência na orientação da N-alkilação e que geralmente as reacções de alquilação

ocorrem mais facilmente se o pirazol estiver na forma aniônica, razão pela qual a maioria destas reacções decorre em meio básico. Atendendo a estas considerações efectuou-se a alquilação dos pirazóis (**194a,b**) com o brometo de decilo em meio básico, usando o carbonato de potássio como base e acetona como solvente (**Esquema 112**). A reacção originou uma mistura de produtos que foram isolados por cromatografia em camada fina, usando como eluente uma mistura de éter de petróleo/acetato de etilo (9:1). Esses produtos foram identificados por RMN de ^1H como sendo os 3-(4-cloro-2-deciloifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1*H*-pirazóis (**196a,b**) como produtos maioritários e os 3(5)-(4-cloro-2-deciloifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**195a,b**) e 5-(4-cloro-2-deciloifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1*H*-pirazóis (**197a,b**), como produtos secundários (**Tabela 52**).



Esquema 112

Composto	195a	195b	196a	196b	197a	197b
Rendimento (%)	23	23	55	26	20	26

Tabela 52 – Rendimentos dos produtos obtidos na *N*-alquilação de 3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**194a,b**) com o brometo de decilo em meio básico.

2.7. Limitações desta metodologia de síntese de 1-alquil-3(5)-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis

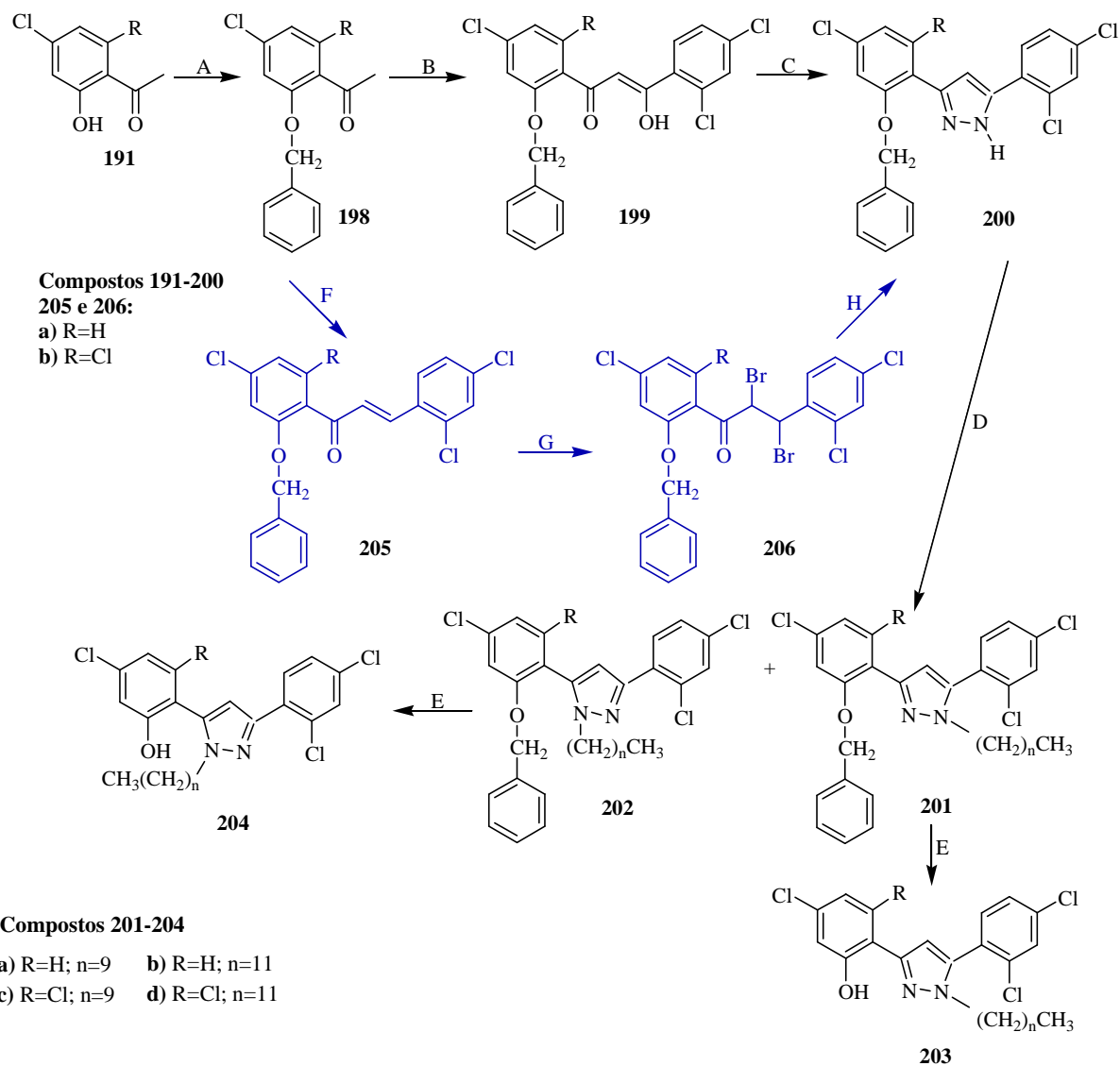
O problema desta metodologia surge precisamente no último passo quando se pretende introduzir a cadeia alquílica no átomo de azoto da posição 1, o mais afastado do grupo 2'-hidroxilo. Verificou-se que a substituição se dá preferencialmente no átomo de oxigénio do grupo hidroxilo livre relativamente à substituição no átomo de azoto N-1. Tínhamos conhecimento que vários factores poderiam ter influência na orientação da *N*-alquilação, nomeadamente as condições da reacção (ácidas ou básicas), o reagente alquilante e o solvente, os efeitos estéreos quer no pirazol quer no agente alquilante, a natureza tautomérica do pirazol e ainda o carácter nucleófilo dos azotos do anel do pirazol (que depende também dos efeitos electrónicos dos substituintes). Nas condições reaccionais usadas (**Esquema 112**), não se obtiveram os 1-alquil-3(5)-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis pretendidos (**Figura 76**), como produtos da reacção de alquilação dos pirazóis (**194a,b**) com haletos de alquilo de cadeia longa.

Decidiu-se desenvolver uma nova via sintética para obtenção de 1-alquil-3(5)-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis procedendo em primeiro lugar à protecção do grupo 2'-OH das acetofenonas (**191a,b**) com um grupo protector que fosse facilmente removido na etapa final da síntese destes pirazóis e ao mesmo tempo evitando a introdução da cadeia alquílica nesta posição durante a reacção de alquilação. A protecção do grupo OH como éter metílico não é aconselhável devido à dificuldade em clivar este grupo, posteriormente. Escolheu-se o benzilo como grupo protector porque resiste às condições das reacções que se irão levar a cabo. O benzilo tem sido usado como grupo protector para álcoois e fenóis e no caso de existirem na mesma molécula a função álcool e a função amina a reacção ocorre preferencialmente na função álcool.¹²

3. Modificação do método de síntese de 1-alquil-3(5)-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis

A nova metodologia proposta (**Esquema 113, Método 2**) apresenta algumas modificações importantes mas os dois primeiros passos que conduzem à obtenção da acetofenona (**191**) são os mesmos do Método 1 (**Esquema 104**):

Método 2



Esquema 113

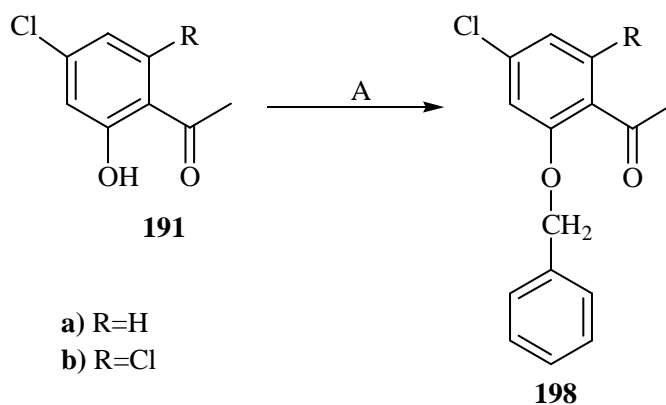
A) Benzilação da acetofenona (**191**).

B) Condensação de Claisen da acetofenona (**198**) com o 2,4-diclorobenzoato de etilo.

- C) Síntese do 3(5)-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol (**200**).
- D) Alquilação do pirazol (**200**).
- E) Clivagem dos grupos benzilo dos pirazóis (**201**) e (**202**).
- F) Síntese de 2'-benziloxicalconas (**205**).
- G) Síntese das 2'-benziloxicalconas dibromadas (**206**) através de uma reacção de bromação das correspondentes 2'-benziloxicalconas (**205**).
- H) Síntese dos pirazóis (**200**) a partir das 2'-benziloxicalconas dibromadas (**206**).

3.1. Benzilação de 2'-hidroxiacetofenonas

A monobenzilação das 2'-hidroxiacetofenonas (**191a,b**) foi efectuada usando o método referido por Jain e colaboradores¹³ e consiste no tratamento das 2'-hidroxiacetofenonas (**191a,b**) com cloreto de benzilo, em acetona com carbonato e iodeto de potássio, a refluxo (**Esquema 114**). Este procedimento permitiu a obtenção das acetofenonas monobenziladas (**198a,b**) em bons rendimentos (77-92%).



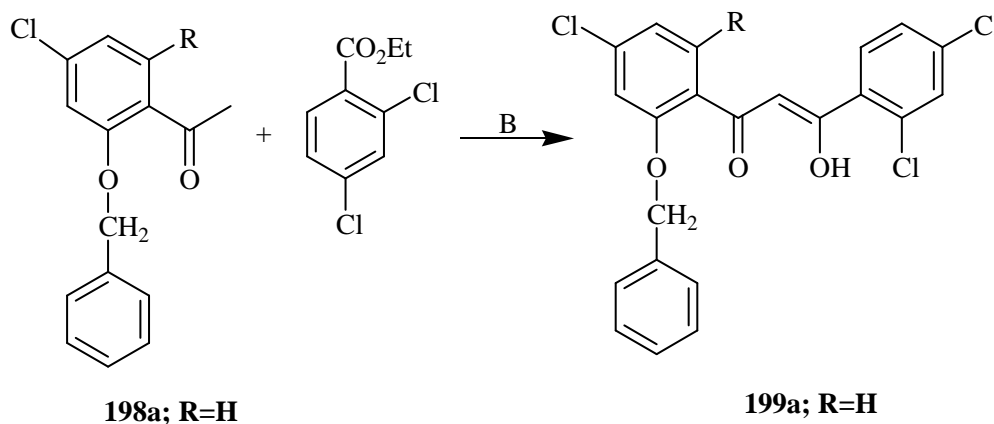
A: K₂CO₃, KI, C₇H₇Cl, acetona, sob N₂, 80 °C.

Esquema 114

3.2. Síntese da 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-ona

A condensação de Claisen da 2'-benziloxi-4'-cloroacetofenona (**198a**) com o 2,4-diclorobenzoato de etilo em THF seco e com hidreto de sódio, deu origem ao composto (**199a**) com um rendimento muito baixo (21%) (**Esquema 115**). A análise do espectro de

RMN de ^1H do composto (**199a**) confirma a presença da forma enólica, tal como está representada no esquema 115.



B: NaH, THF seco, sob N_2 , 80 °C.

Esquema 115

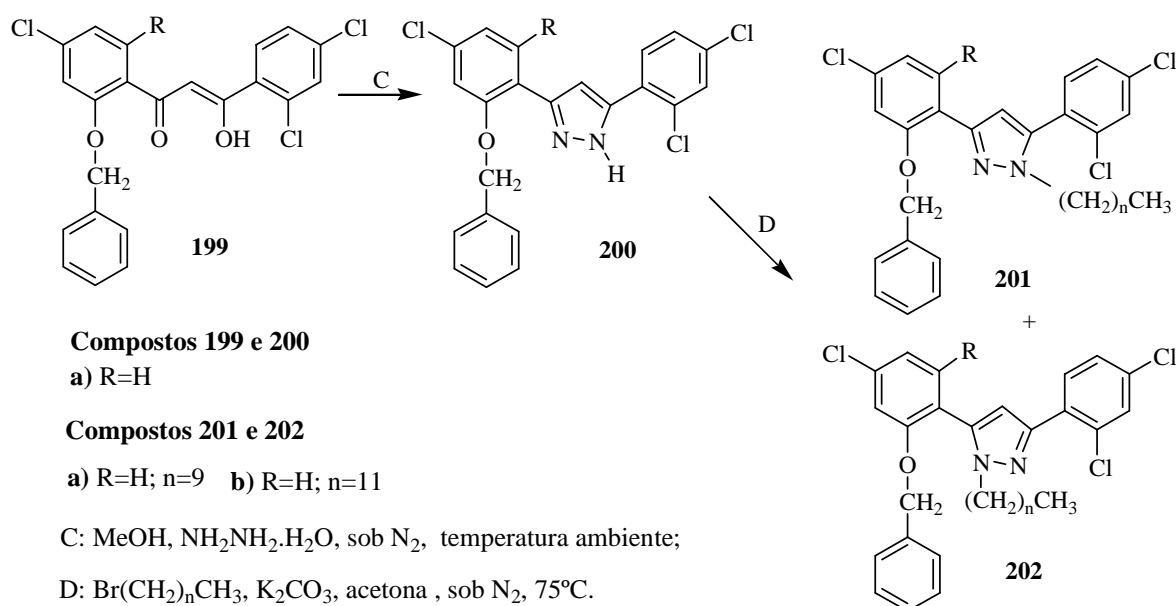
A condensação de Claisen da 2'-benziloxi-4',6'-dicloroacetofenona (**198b**; R=Cl) com o 2,4-diclorobenzoato de etilo não permitiu a obtenção da 1-(2-benziloxi-4,6-diclorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-ona (**199b**; R=Cl), provavelmente devido ao impedimento estérico causado pela presença de um átomo de cloro na posição 6' desta acetofenona (**198b**; R=Cl).

3.3. Síntese e *N*-alquilação do 3(5)-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol

O 3(5)-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol (**200a**) foi obtido por reacção da 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-ona (**199a**) com hidrato de hidrazina em metanol e à temperatura ambiente. Nestas condições o pirazol (**200a**) foi obtido com um rendimento de 95%. A sua alquilação em meio básico, usando como haletos de alquila o 1-bromodecano e 1-bromododecano, deu origem a uma mistura de pirazóis isómeros *N*-alquilados (**201a,b**) e (**202a,b**) (Esquema 116).

A síntese dos pirazóis (**200a,b**) a partir de 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-onas (**199**) teve que ser posta de parte uma vez que

não se conseguiu sintetizar a 1-(2-benziloxi-4,6-diclorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-ona (**199b**; $R=Cl$). Nesta fase, foi necessário encontrar um método alternativo para preparar os pirazóis (**200a,b**) precursores dos pirazóis (**203a-d**) e (**204a-d**) pretendidos. A literatura refere que pirazóis análogos aos que se pretendia preparar, podem ser sintetizados a partir de derivados de 2'-hidroxicalconas em vez de dicetonas.¹⁴ A fase seguinte consistiu na síntese de 2'-benziloxicalconas apropriadas (**206a,b**) para serem usadas como precursoras dos pirazóis (**200a,b**).



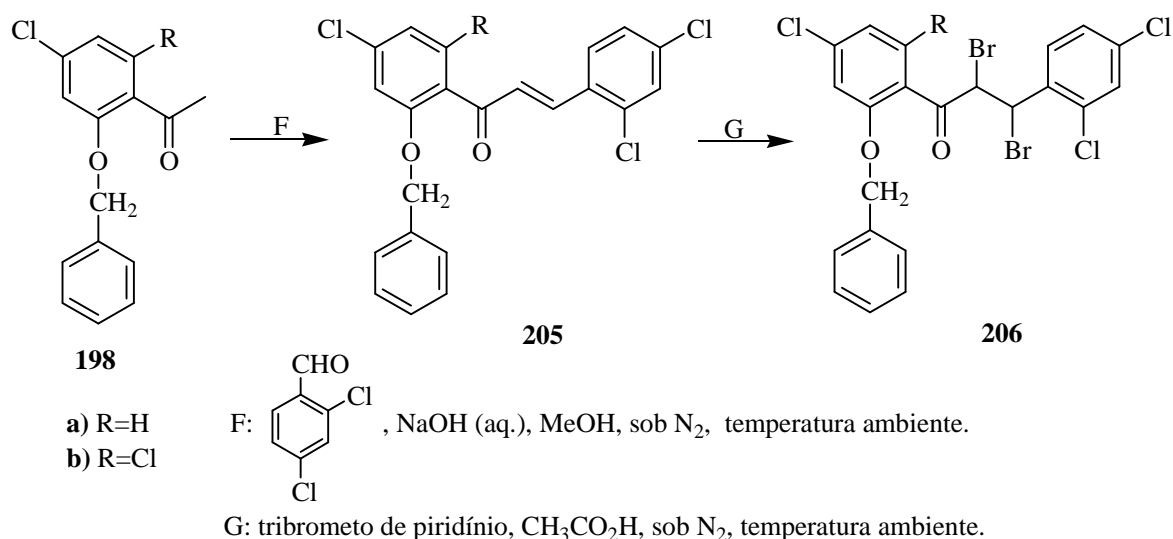
Esquema 116

3.4. Síntese e bromação de 2'-benziloxicalconas

As 2'-benziloxicalconas (**205a,b**) foram sintetizadas através da condensação aldólica, em meio básico, das acetofenonas (**198a,b**) com 2,4-diclorobenzaldeído. A uma solução da 2'-benziloxiacetofenona apropriada (**198a,b**) em metanol, adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio a 40% e cerca de 10 minutos depois adicionou-se o aldeído (**Esquema 117**). Para terminar a reacção fez-se a precipitação da calcona em água e gelo, acidificada com ácido clorídrico. O resíduo sólido obtido foi retomado em clorofórmio e a solução resultante foi lavada com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio para eliminar algum excesso de ácido benzóico formado a partir do benzaldeído em

excesso. As 2'-benziloxicalconas pretendidas (**205a,b**) foram obtidas com bons rendimentos (88-97%).

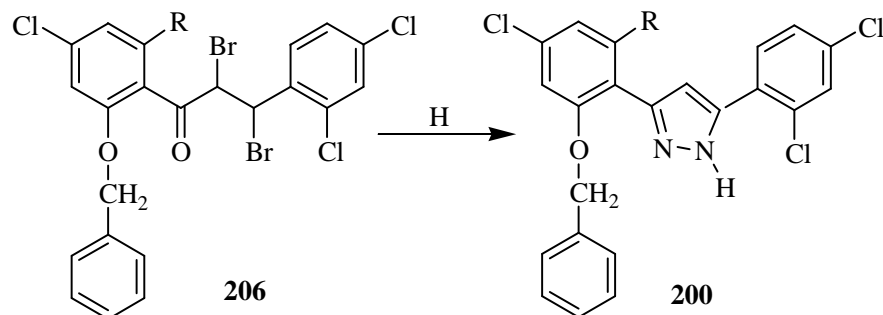
De acordo com a literatura a reacção de calconas com o hidrato de hidrazina dá origem a pirazolinas que posteriormente têm de ser oxidadas em pirazóis.¹⁵ Por outro lado, a reacção de α,β -dibromocalconas com hidrato de hidrazina origina directamente os pirazóis¹⁵ e, por isso, decidiu-se optar por esta via. Devido à presença de um grupo activante nas calconas (**205a,b**), o grupo 2'-benziloxilo, a bromação com bromo não é conveniente porque poderia ocorrer também a substituição electrofílica aromática nas posições mais activadas do anel. Por isso, optou-se por usar o tribrometo de piridíneo por ser menos reactivo que o bromo. A bromação das calconas (**205a,b**) com tribrometo de piridíneo em ácido acético e à temperatura ambiente deu origem às α,β -dibromocalconas (**206a,b**) em rendimentos muito bons (89-94%) (**Esquema 117**).



Esquema 117

3.5. Síntese de pirazóis a partir de 2'-benziloxi- α,β -dibromocalconas

O tratamento das α,β -dibromocalconas (**206a,b**) com um excesso de hidrato de hidrazina em metanol a refluxo deu origem aos pirazóis (**200a,b**) (**Esquema 118**) com bons rendimentos (62-48%). É necessário que a reacção decorra à temperatura de refluxo do metanol para que se dê a substituição do bromo e a eliminação de HBr, de acordo com o mecanismo apresentado no esquema 119.

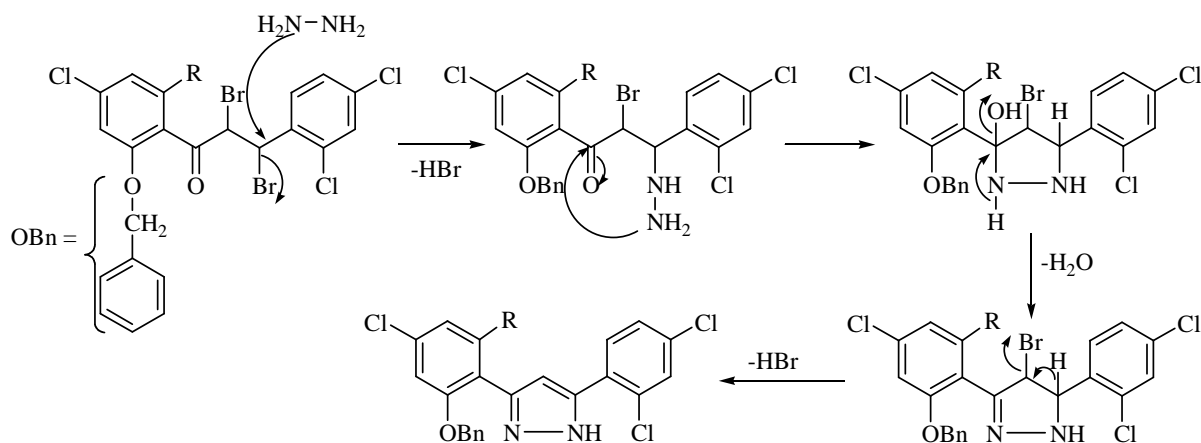


a) R=H

b) R=Cl

H: MeOH, $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, sob N_2 , 70°C.

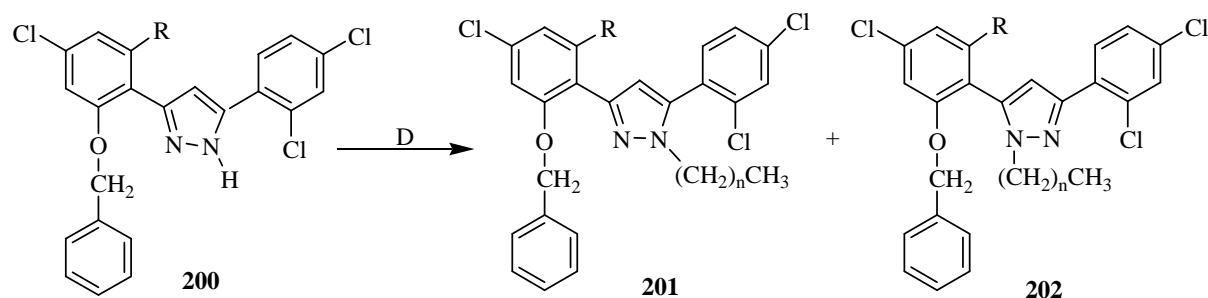
Esquema 118



Esquema 119

3.6. N-alkilação de 3(5)-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis

A N-alkilação dos 3(5)-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis (**200a,b**) com haletos de alquila de cadeia longa, foi efectuada em meio básico, usando o carbonato de potássio como base, em acetona a refluxo (**Esquema 120**). A reacção originou uma mistura de isómeros, os 1-alkil-3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis (**201a-d**, 8-47%) e 1-alkil-5-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis (**202a-d**, 39-76%) que foram separados através de cromatografia em camada fina usando como eluente uma mistura de éter de petróleo/acetato de etilo na proporção (9:1).



Compostos 200

- a) R=H
b) R=Cl

Compostos 201 e 202

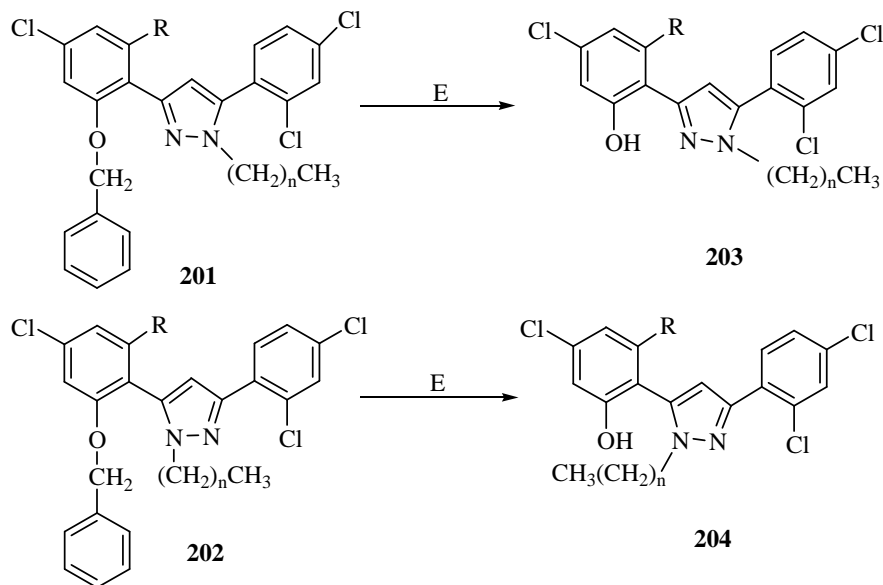
- a) R=H; n=9 b) R=H; n=11
c) R=Cl; n=9 d) R=Cl; n=11

D: $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, K_2CO_3 , acetona, sob N_2 , 75°C .

Esquema 120

3.7. Desbenzilação de 1-alkuil-3(5)-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis

A última etapa da síntese dos pirazóis (**203a-d**) e (**204a-d**) consiste na desbenzilação dos pirazóis (**201a-d**) e (**202a-d**) procedendo à clivagem do grupo benziloxilo em condições ácidas ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}/\text{HCl}$) (**Esquema 121**).¹⁶ Obtiveram-se deste modo os 1-alkuil-3(5)-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis pretendidos (**203a-d**, 73-80% e **204a-d**, 29-70%).



Compostos 201 - 204

- a) R=H; n=9 b) R=H; n=11
c) R=Cl; n=11 d) R=Cl; n=11 E: $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{HCl}$, 100°C , sob N_2 .

Esquema 121

4. Caracterização estrutural dos compostos sintetizados

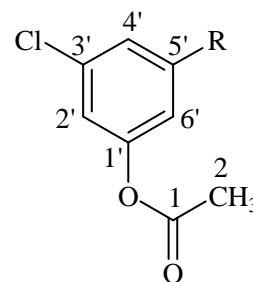
4.1. Caracterização por RMN

Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por RMN e por espectrometria de massa. A discussão da caracterização estrutural será efectuada agrupando os compostos com um esqueleto estrutural semelhante (da mesma família) independentemente da numeração que lhes foi atribuída.

4.1.1. Caracterização de acetatos de 3-clorofenilo

As principais características nos espectros de RMN de ^1H e de RMN de ^{13}C dos acetatos de 3-clorofenilo (**190a,b**) são:

- as ressonâncias correspondentes ao grupo metilo ($\delta_{\text{H}} = 2,21\text{-}2,29$ ppm, que surge na forma de singuleto; $\delta_{\text{C}} = 20,4\text{-}20,9$ ppm);
- a ressonância do carbono do grupo carbonilo que se observa no espectro de RMN de ^{13}C a $\delta = 168,4\text{-}168,5$ ppm.



190 a) R=H; **b)** R=Cl

No acetato de 3-clorofenilo (**190a**), os sinais do anel aromático surgem como:

- um duplo duplete de dupletos a $\delta = 6,96$ ppm, correspondente à ressonância do próton H-4';
- um triplete a $\delta = 7,11$ ppm correspondente à ressonância do próton H-2' com uma constante de acoplamento $^4J = 2,2$ Hz, uma vez que este próton está a acoplar com H-4' e com H-6' a longa distância (a quatro ligações);
- um duplo duplete de dupletos a $\delta = 7,16$ ppm, correspondente à ressonância do próton H-6';
- um duplo triplete a $\delta = 7,23$ ppm, o sinal correspondente à ressonância do próton H-5'.

No acetato de 3-clorofenilo (**190b**) a ausência do sinal devido à ressonância do próton H-5' confirma que se trata do derivado substituído com um átomo de cloro nessa posição. Consequentemente os sinais devidos às ressonâncias dos prótons H-2' e H-4'

surtem como dupletos com constantes de acoplamento típicas de um acoplamento a longa distância ($^4J_{H-2'-H-4'}=1,8$ Hz). A análise das tabelas 53 e 54 permite verificar que no derivado (**190b**) a ressonância do próton H-4' sofre um desvio para maiores frequências ($\Delta\delta = +0,28$ ppm) devido ao efeito sacador do átomo de cloro na posição 5'. A introdução de um átomo de cloro nessa posição provoca ainda um desvio acentuado da ressonância do carbono C-4' para maiores valores de frequência ($\Delta\delta = +15,5$ ppm) e um desvio da ressonância do carbono C-3' para menores valores de frequência ($\Delta\delta = -7,9$ ppm). Verifica-se ainda que a substituição do átomo de hidrogênio por um átomo de cloro provoca um desvio no sinal correspondente à ressonância do carbono C-5' para menores valores de frequência.

Composto Sinal	190a R=H	190b R=Cl
$\underline{\text{CH}}_3$	2,21; s	2,29; s
H-2'	7,11; t J 2,2 Hz	7,05; d J 1,8 Hz
H-4'	6,96; ddd J 8,0; 2,2 e 1,2 Hz	7,24; t J 1,8 Hz
H-5'	7,23; dt J 8,0 e 8,2 Hz	—
H-6'	7,16; ddd J 8,2; 2,2 e 1,2 Hz	7,05; d J 1,8 Hz

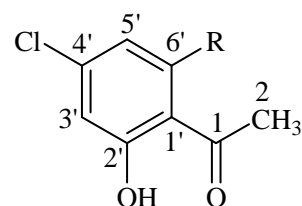
Tabela 53 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H dos acetatos de 3-clorofenilo (**190a,b**).

Composto Sinal	190a R=H	190b R=Cl
$\underline{\text{CH}}_3$	20,4	20,9
C-4'	119,7	135,2
C-2'	121,9	120,8
C-6'	125,6	120,8
C-5'	129,8	126,2
C-3'	134,1	126,2
C-1'	150,9	151,2
C-1	168,4	168,5

Tabela 54 - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C dos acetatos de 3-clorofenilo (**190a,b**).

4.1.2. Caracterização de 4'-cloro-2'-hidroxiacetofenonas

Nos espectros das 2'-hidroxiacetofenonas (**191a,b**) podemos identificar para cada um dos derivados (**191a**) e (**191b**), o singuleto a $\delta_{\text{H}} = 12,36$ e $12,76$ ppm, respectivamente, devido à



191 a) R=H; **b)** R=Cl

ressonância do próton do grupo 2'-hidroxilo e o singuleto a $\delta_H = 2,56$ e $2,83$ ppm devido à ressonância dos prótons do grupo metilo, sendo estes os sinais mais característicos destes compostos. A presença de um átomo de cloro sacador na posição 6' tem um efeito positivo na ligação por ponte de hidrogénio entre o grupo hidroxilo fenólico e o grupo carbonilo. Esta ligação é mais forte no derivado **(191b)**. O sinal correspondente à ressonância dos prótons do grupo metilo, no derivado **(191b)**, surge a frequências mais elevadas devido à proximidade espacial do átomo de cloro da posição 6' que é um átomo volumoso. Outros sinais observados no espectro de RMN de 1H de cada um destes derivados são devidos à ressonância dos prótons do anel aromático (**Tabela 55**). Estes sinais aparecem com multiplicidades e em gamas características de tal modo que:

- o sinal de H-3' aparece como um duplete a $\delta = 6,88$ e $6,94$ ppm com uma constante de acoplamento típica de um acoplamento a longa distância ($J = 2,0-2,2$ Hz);
- o sinal de H-5' apresenta multiplicidades diferentes nos derivados **(191a)** e **(191b)**. No primeiro caso, este sinal aparece como um duplo duplete a $\delta = 6,80$ ppm, devido ao acoplamento com H-6' e com H-3' a longa distância. No derivado **(191b)** este próton acopla somente com H-3' a longa distância, surgindo por isso como duplete, que aparece a $\delta = 6,98$ ppm. Neste derivado, o próton H-5' sofre um desvio de $\Delta\delta = + 0,18$ ppm, para frequências mais elevadas, devido ao efeito sacador do cloro em posição *orto*;
- o sinal de H-6', que é característico do derivado **(191a)**, aparece como um duplete a $\delta = 7,58$ ppm. O sinal deste próton surge a frequências elevadas devido ao efeito desprotector do grupo carbonilo. No derivado **(191b)**, a ausência do duplete devido à ressonância do próton H-6' confirma que se trata do derivado substituído nesta posição.

Os sinais mais característicos no espectro de RMN de ^{13}C destes compostos são:

- a ressonância do carbono do grupo metilo que surge a $\delta = 26,1$ e $33,6$ ppm;
- a ressonância do carbono do grupo carbonilo a $\delta = 203,4$ e $204,4$ ppm;
- a ressonância do carbono C-2' a $\delta = 162,5$ e $164,4$ ppm.

A análise da tabela 56 permite-nos constatar que a presença de um átomo de cloro na posição 6' exerce um efeito desprotector nos carbonos em posição *orto* C-5' e C-1'.

Deste modo, as ressonâncias destes carbonos sofrem desvios de $\Delta\delta = + 3,3$ ppm e $\Delta\delta = + 0,42$ ppm, respectivamente, para maiores valores de frequência.

Composto Sinal	191a R=H	191b R=Cl
CH_3	2,56; s	2,83; s
H-3'	6,88; d J 2,0 Hz	6,94; d J 2,2 Hz
H-5'	6,80; dd J 7,5 e 2,0 Hz	6,98; d J 2,2 Hz
H-6'	7,58; d J 7,5 Hz	—
2'-OH	12,36; s	12,76; s

Tabela 55 - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de 4'-cloro-2'-hidroxiacetofenonas (**191a,b**).

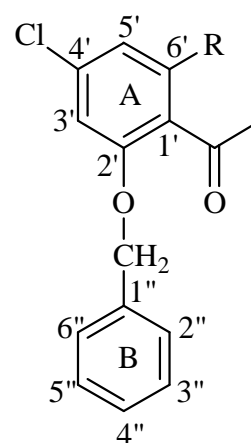
Composto Sinal	191a R=H	191b R=Cl
CH_3	26,1	33,6
C-1'	117,78	118,2
C-3'	117,82	117,7
C-5'	119,1	122,4
C-6'	131,3	140,6
C-4'	141,5	135,9
C-2'	162,5	164,4
C-1	203,4	204,4

Tabela 56 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de 4'-cloro-2'-hidroxiacetofenonas (**191a,b**).

4.1.3. Caracterização de 2'-benziloxi-4'-cloroacetofenonas

A ausência do sinal correspondente à ressonância do próton do grupo hidroxilo (2'-OH) e a presença de um sinal devido à ressonância dos prótons de um grupo metileno a $\delta = 5,08$ -5,14 ppm, no espectro de RMN de ^1H das acetofenonas (**198a,b**) confirmam a estrutura das 2'-benziloxiacetofenonas. Naturalmente, o espectro de RMN de ^1H das acetofenonas (**198a,b**) apresenta mais sinais do que o espectro das acetofenonas (**191a,b**), devidos à ressonância dos prótons do anel do grupo benziloxilo que surgem como um multipeto a $\delta = 7,32$ -7,48 ppm (**Tabela 57**).

Em relação ao espectro de RMN de ^{13}C destas acetofenonas é importante salientar os sinais devidos à ressonância dos carbonos do grupo 2'-benziloxilo, a $\delta = 71,0$ ppm ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) e a $\delta = 127,2$ -127,7; 128,5 e 128,8 ppm para os carbonos (C-2'',6''; C-4'' e C-3'',5''), respectivamente (**Tabela 58**).



198 a) R=H; **b)** R=Cl

Composto Sinal	198a R=H	198b R=Cl
$\underline{\text{CH}}_3$	2,56; s	2,51; s
H-3'	7,04; d J 1,8 Hz	7,03; d J 1,6 Hz
H-5'	7,00; dd J 8,3 e 1,8 Hz	6,89; d J 1,6 Hz
H-6'	7,72; d J 8,3 Hz	—
$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	5,14; s	5,08; s
$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	7,37-7,48; m	7,32-7,42; m

Tabela 57 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de 2'-benziloxi-4'-cloroacetofenonas (**198a,b**).

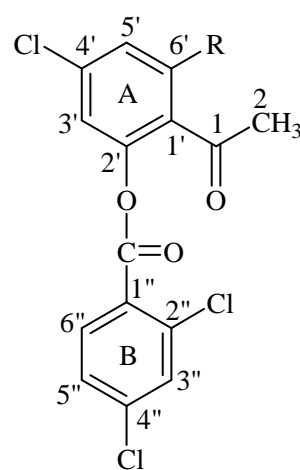
Composto Sinal	198a R=H	198b R=Cl
$\underline{\text{CH}}_3$	32,1	31,8
$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	71,0	71,0
C-3'	113,3	111,7
C-5'	121,2	122,1
C-1'	126,8	109,3
C-2'',6''	127,7	127,2
C-4''	128,5	128,5
C-3'',5''	128,8	128,8
C-6'	131,7	130,7
C-1''	135,4	135,2 e 135,8
C-4'	139,4	
C-2'	158,5	156,0
C=O	198,4	200,3

Tabela 58 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de 2'-benziloxi-4'-cloroacetofenonas (**198a,b**).

4.1.4. Caracterização de 4'-cloro-2'-(2,4-diclorobenzoiloxi)acetofenonas

A análise dos espectros de RMN de ^1H das 4'-cloro-2'-(2,4-diclorobenzoiloxi)acetofenonas (**192a,b**) foi efectuada estabelecendo a comparação com os espectros das 2'-hidroxiacetofenonas precursoras (**191a,b**). Dessa análise, destacam-se os sinais que caracterizam o padrão de substituição do anel B, que apresentam a mesma multiplicidade em ambos os derivados, de tal modo que:

- o sinal de H-3'' surge como duplete a $\delta = 7,56$ e $7,55$ ppm com uma constante de acoplamento $J = 2,0 - 2,1$ Hz, por se tratar de um acoplamento a longa distância com o próton H-5'' ($^4J_{\text{H-3''-H-5''}} \approx 2,0$ Hz);
- o sinal de H-5'' que aparece como um duplo duplete a $\delta = 7,41$ e $7,39$ ppm;



192 a) R=H; **b)** R=Cl

- o sinal de H-6'' que aparece como um duplete a $\delta = 8,13$ e $7,92$ ppm.

Os sinais do anel A das acetofenonas (**192a,b**) (**Tabela 59**) apresentam a mesma multiplicidade que nas acetofenonas precursoras (**191a,b**) e que já foram justificadas anteriormente. Convém no entanto referir que nestas acetofenonas (**192a,b**), os sinais dos prótons H-3' e H-5' sofrem desvios para frequências mais elevadas ($\Delta\delta = + 0,34$ a $+0,41$ ppm, no caso de H-3' e $\Delta\delta = + 0,40$ a $+0,58$ ppm, no caso de H-5'). No derivado (**192a**) o próton H-6' sofre também um desvio para maiores valores de frequência ($\Delta\delta = +0,25$ ppm). Naturalmente nos espectros das acetofenonas (**192a,b**) não se observa o sinal característico da ressonância do grupo 2'-hidroxilo (2'-OH), típico das acetofenonas precursoras (**191a,b**). Como o padrão de substituição dos anéis A e B não se altera nos compostos que vão ser descritos seguidamente e nos quais estes anéis estão presentes, não voltaremos a referir os sinais que os caracterizam.

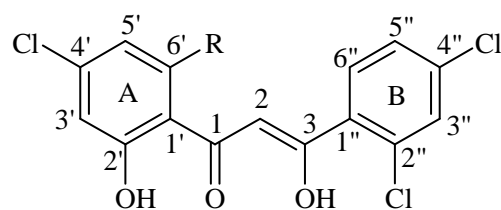
No espectro de RMN de ^{13}C das 4'-cloro-2'-(2,4-diclorobenzoiloxi)acetofenonas (**192a,b**) é possível observar os sinais correspondentes à ressonância de dois grupos carbonilo (**Tabela 60**):

- o sinal do carbono do grupo carbonilo do éster a $\delta = 162,0$ - $162,6$ ppm;
- o sinal do grupo carbonilo do acetilo a $\delta = 196,2$ - $198,5$ ppm.

Outros sinais característicos dos espectros de RMN de ^{13}C das acetofenonas (**192a,b**) são devidos à ressonância dos carbonos do anel B (**Tabela 60**). Observam-se também os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos do anel A. Em particular, as ressonâncias correspondentes aos carbonos C-3' e C-5' sofrem desvios para frequências mais elevadas ($\Delta\delta = + 4,5$ a $+ 6,7$ ppm no caso de C-3' e $\Delta\delta = + 5,3$ a $+ 7,7$ ppm no caso de C-5').

4.1.5. Caracterização de 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-onas

No espectro de RMN de ^1H das 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-onas (**193a,b**) observam-se sinais característicos deste tipo de compostos, nomeadamente:



193 a) R=H; **b)** R=Cl

Composto Sinal	192a R=H	192b R=Cl
CH_3	2,55; s	2,55; s
H-3'	7,29; d J 2,0 Hz	7,28; d J 1,8 Hz
H-5'	7,38; dd J 8,5 e 2,0 Hz	7,38; d J 1,8 Hz
H-6'	7,83; d J 8,5 Hz	—
H-3''	7,56; d J 2,0 Hz	7,55; d J 2,1 Hz
H-5''	7,41; dd J 8,5 e 2,0 Hz	7,39; dd J 8,5 e 2,1 Hz
H-6''	8,13; d J 8,5 Hz	7,92; d J 8,5 Hz

Tabela 59 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de 4'-cloro-2'-(2,4-diclorobenzoiloxi)acetofenonas (**192a,b**).

Composto Sinal	192a R=H	192b R=Cl
CH_3	29,2	31,4
C-3'	124,5	122,2
C-5'	126,8	127,7
C-1''	126,8	125,9
C-5''	127,4	127,5
C-1'	128,9	131,2
C-3''	131,3	131,5
C-6'	131,5	132,9
C-6''	133,4	133,1
C-2''	135,8	135,97
C-4''	139,3 e	140,0
C-4'	139,5	135,98
C-2'	149,4	147,4
$-\text{CO}_2$	162,6	162,0
C=O	196,2	198,5

Tabela 60 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de 4'-cloro-2'-(2,4-diclorobenzoiloxi)acetofenonas (**192a,b**).

- o singuleto a $\delta = 12,13$ ppm (**193a**) e a $\delta = 10,81$ ppm (**193b**) devido à ressonância do próton do grupo hidroxilo fenólico (2'-OH). Este sinal surge a frequências tão elevadas porque este próton encontra-se ligado por ponte de hidrogénio ao grupo carbonilo da posição 1;
- o singuleto a $\delta = 15,10$ ppm (**193a**) e a $\delta = 15,53$ ppm (**193b**) correspondentes à ressonância do próton do grupo hidroxilo enólico 3-OH; este sinal confirma a presença da forma enólica dos compostos (**193a,b**) (**Figura 77**);
- o singuleto devido à ressonância do próton H-2 que surge a $\delta = 6,74$ -7,05 ppm. A presença deste sinal confirma a existência da estrutura enólica.

Os sinais correspondentes aos prótons do anel A surgem na zona aromática em gamas típicas de prótons de anéis aromáticos desde $\delta = 6,90 - 7,61$ ppm. H-6' é o próton

que aparece a frequências mais elevadas devido ao efeito desprotector do grupo carbonilo (Tabela 61).

Por comparação com os espectros das acetofenonas precursoras (192a,b), verificamos que nos compostos (193a,b) os prótons H-3' e H-5' do anel A sentem o efeito protector do grupo 2'-hidroxilo e por isso as frequências de ressonância destes prótons sofrem desvios de $\Delta\delta = -0,25$ a $-0,32$ ppm e $\Delta\delta = -0,37$ a $-0,48$ ppm, respectivamente, para frequências mais baixas. As ressonâncias dos prótons H-3'' e H-5'' do anel B, não sofrem grandes variações devido à alteração da estrutura, contudo H-6'' encontra-se mais protegido nos compostos (193a,b), do que nas acetofenonas (192a,b). O sinal correspondente à ressonância deste próton sofre um desvio para frequências mais baixas ($\Delta\delta = -0,24$ a $-0,45$ ppm), porque deixa de estar sujeito ao efeito desprotector do grupo carbonilo.

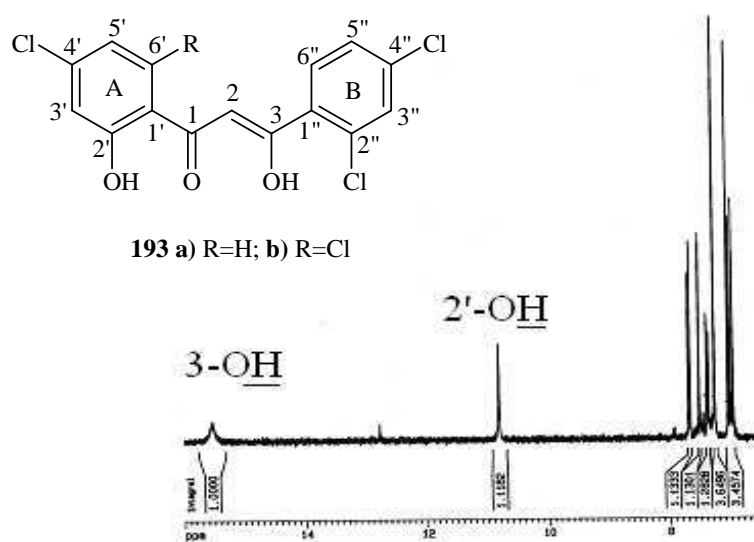


Figura 77 – Espectro de RMN de ^1H da 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-ona (193b).

O espectro de RMN de ^{13}C das 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-onas (193a,b) confirma a existência dos carbonos C-2 a $\delta = 98,1$ - $104,4$ ppm, C-2' a $\delta = 161,6$ - $163,3$ ppm, C-3 a $\delta = 175,0$ - $177,5$ ppm e finalmente C-1 a $\delta = 193,0$ - $195,2$ ppm, sendo este o carbono mais desprotegido por se tratar um grupo carbonilo (Figura 78). Devido à conjugação electrónica do composto (193a) este deverá apresentar uma estrutura planar contudo, a presença de um cloro na posição 6', no caso do derivado (193b), causará a não coplanaridade entre o grupo hidroxifenilo da posição 1 e a

outra parte da estrutura. Este efeito tem como consequência o enfraquecimento da ligação por ponte de hidrogénio entre o grupo hidroxilo (2'-OH) e o grupo carbonilo da posição 1, e um efeito desprotector que se verifica na ressonância do protão H-2 ($\Delta\delta = +0,31$ ppm) e do carbono C-2 ($\Delta\delta = +6,3$ ppm) do derivado (**193b**) em relação às mesmas ressonâncias no derivado (**193a**) (Tabelas 61 e 62).

Composto Sinal	193a R=H	193b R=Cl
H-2	6,74; s	7,05; s
3-OH	15,10; s	15,53; s
2'-OH	12,13; s	10,81; s
H-3'	7,04; d <i>J</i> 2,0 Hz	6,96; d <i>J</i> 2,0 Hz
H-5'	6,90; dd <i>J</i> 8,6 e 2,0 Hz	7,01; d <i>J</i> 2,0 Hz
H-6'	7,61; d <i>J</i> 8,6 Hz	—
H-3''	7,53; d <i>J</i> 2,0 Hz	7,52; d <i>J</i> 2,0 Hz
H-5''	7,38; dd <i>J</i> 8,4 e 2,0 Hz	7,38; dd <i>J</i> 8,4 e 2,0 Hz
H-6''	7,68; d <i>J</i> 8,4 Hz	7,68; d <i>J</i> 8,4 Hz

Tabela 61 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-onas (**193a,b**).

Composto Sinal	193a R=H	193b R=Cl
C-2	98,1	104,4
C-1'	118,4	118,6
C-3'	118,9	117,4
C-5'	120,0	122,7
C-5''	127,6	127,6
C-6'	129,7	133,8
C-3''	130,8	130,9
C-6''	131,3	131,4
C-1''	132,0	138,0
C-2''	133,1	133,4
C-4''	137,6	131,8
C-4'	142,1	139,6
C-2'	163,3	161,6
C-3	175,0	177,5
C-1	195,2	193,0

Tabela 62 - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-onas (**193a,b**).

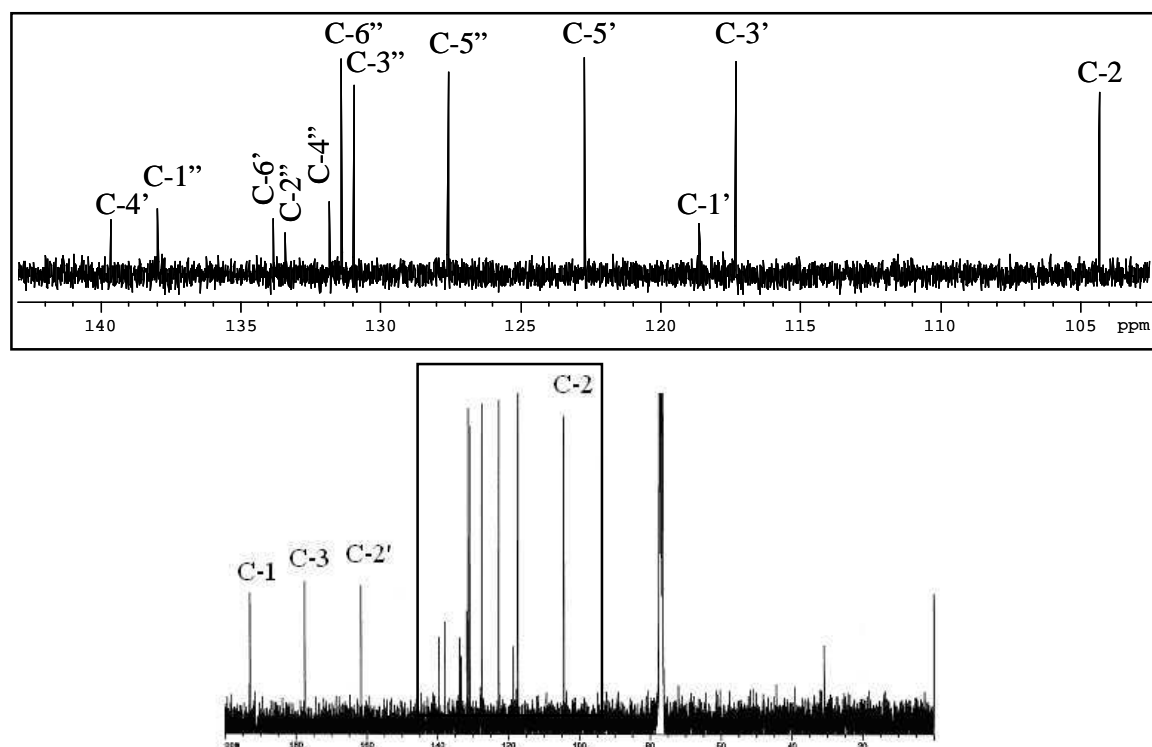
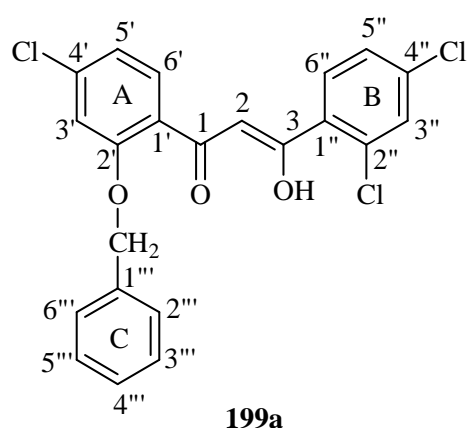


Figura 78 – Espectro de RMN de ^{13}C e ampliação da 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-ona (**193b**).

4.1.6. Caracterização da 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-ona

O espectro de RMN de ^1H da 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-ona (**199a**) é similar ao espectro do composto (**193a**) mas obviamente no espectro de (**199a**) não se observa o singuleto devido à ressonância do próton do grupo hidroxila ($2'\text{-OH}$) (Tabela 63). Observa-se o sinal devido à ressonância dos prótons do grupo metileno a $\delta=5,12$ ppm ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) que surge como um singuleto e os sinais dos prótons do anel aromático do grupo benziloxilo que surgem em forma de multipletos a $\delta = 7,35\text{-}7,38$ ppm e $7,41\text{-}7,44$ ppm (Figura 79). Estes sinais confirmam a presença do grupo benziloxilo na posição 2' do composto (**199a**).



Os sinais mais característicos no espectro de RMN de ^{13}C do composto (**199a**) (**Figura 80**) são:

- o sinal devido à ressonância do grupo metileno ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) a $\delta = 71,3$ ppm;
- os sinais dos carbonos do anel aromático do grupo benziloxilo a $\delta = 128,1$ ppm (C-2''',6'''), a $\delta = 128,6$ ppm (C-4''') e a $\delta = 128,8$ ppm (C-3''',5'''). Além destes sinais observam-se outros que são também comuns ao espectro do composto (**193a**). Contudo, alguns sinais sofrem variações nos seus desvios químicos;
- os carbonos C-3', C-2', C-6' e C-1 encontram-se mais protegidos na dicetona (**199a**). Isto acontece devido à ausência da ponte de hidrogénio e à presença do grupo benziloxilo no qual existe uma maior disponibilidade dos electrões não compartilhados do átomo de oxigénio para proteger o anel.
- os carbonos C-2, C-5', C-5'' e C-3 estão mais desprotegidos na dicetona (**199a**).

Comp. 199a	H-2	H-3'	H-5'	H-6'	$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	H-3''	H-5''	H-6''
Sinal (ppm)	6,96; s	7,06; s largo	7,08; dd; J 9,0 e 1,9 Hz	7,95- 7,98; m	5,12; s	7,35-7,38; 7,41-7,44; m	7,39; d J 1,8Hz	7,16; dd; J 8,4 e 1,8 Hz	7,24; d; J 8,4 Hz

Tabela 63 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H da 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-ona **199a**.

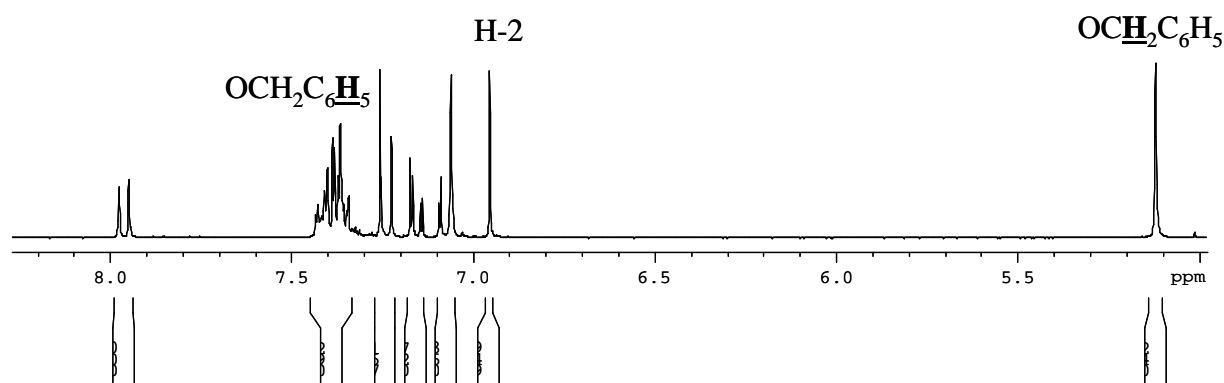


Figura 79 – Espectro de RMN de ^1H da 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-ona (**199a**).

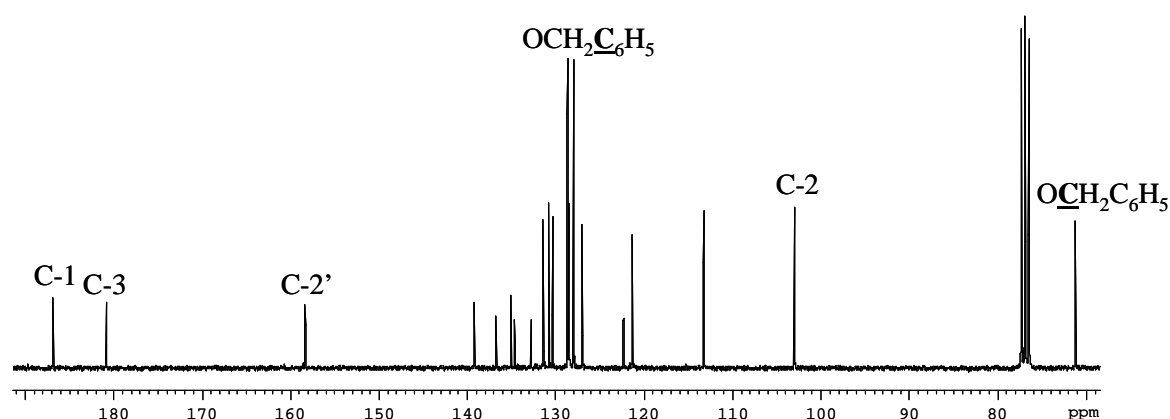
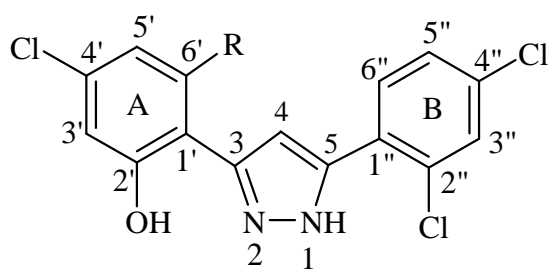


Figura 80 – Espectro de RMN de ^{13}C da 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-ona (**199a**).

4.1.7. Caracterização de 3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis

Os sinais mais característicos nos espectros de RMN de ^1H dos pirazóis (**194a,b**) (**Tabela 64**) são:

- o sinal correspondente à ressonância do próton H-4, que surge como singuleto a $\delta = 7,22$ ppm (**194a**) e a $\delta = 6,96$ ppm (**194b**), em DMSO- d_6 ;



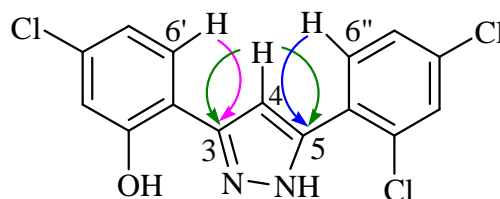
194 a) R=H; **b)** R=Cl

- o singuleto largo a $\delta = 12,46$ - $12,88$ ppm correspondente à ressonância do próton do grupo hidroxila ($2'\text{-OH}$). A presença de uma ligação por ponte de hidrogênio entre o próton deste grupo hidroxila e o átomo de azoto N-2 é responsável pelo deslocamento da ressonância do próton de $2'\text{-OH}$ para frequências mais elevadas e pela ausência de prototropia, por isso estes compostos (**194a,b**) são designados como 3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis;
- não se observa o sinal devido à ressonância do próton de NH .

No espectro de RMN de ^{13}C dos pirazóis (**194a,b**) em DMSO- d_6 , observam-se sinais característicos da estrutura destes compostos (**Tabela 65**), nomeadamente:

- o sinal correspondente à ressonância do carbono C-4 a $\delta = 104,7$ e $107,4$ ppm;

➤ o sinal correspondente à ressonância dos carbonos do núcleo do pirazol, C-3 a $\delta = 137,3 - 139,6$ ppm e C-5 a $\delta = 144,9 - 146,3$ ppm. As ressonâncias destes carbonos foram inequivocamente assinaladas recorrendo à análise das conectividades encontradas nos espectros de HMBC ($H-6'' \rightarrow C-5$) e ($H-4 \rightarrow C-3$ e C-5) e ($H-6' \rightarrow C-3$, no caso do composto **194a**).



Composto \ Sinal	194a; R=H (DMSO-d ₆)	194b; R=Cl (DMSO-d ₆)
H-4	7,22; s	6,96; s
H-3'	6,99; d <i>J</i> 1,8 Hz	6,96; s
H-5'	6,92; dd <i>J</i> 8,4 e 1,8 Hz	7,10; s largo
H-6'	7,74; d <i>J</i> 8,4 Hz	—
H-3''	7,69; d <i>J</i> 1,6 Hz	7,73; s largo
H-5''	7,51; dd <i>J</i> 8,4 e 1,6 Hz	7,53; d <i>J</i> 8,4 Hz
H-6''	7,81; d <i>J</i> 8,4 Hz	7,88; d <i>J</i> 8,4 Hz
NH	Não observado	Não observado
2'-OH	12,46; s largo	12,88; s largo

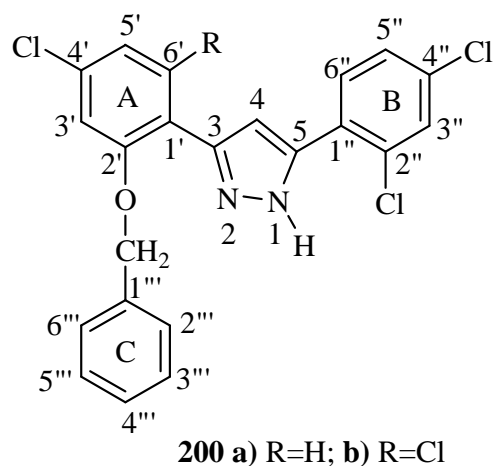
Tabela 64 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de 1H de 3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**194a,b**).

Sinal \ Composto	194a; R=H (DMSO-d ₆)	194b; R=Cl (DMSO-d ₆)
C-4	104,7	107,4
C-1'	115,8	116,1
C-3'	116,1	114,9
C-5'	119,0	118,9
C-1''	130,3	131,7
C-6'	128,4	134,1
C-5''	127,5	127,6
C-6''	131,5	131,4
C-3''	129,7	129,8
C-2''	132,7	132,7
C-4'	132,0	133,6
C-4''	132,7	132,7
C-5	146,3	144,9
C-3	139,6	137,3
C-2'	155,6	157,0

Tabela 65 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹³C de 3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**194a,b**).

4.1.8. Caracterização de 3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis

A presença do sinal em forma de singuleto a $\delta = 4,91\text{-}5,11$ ppm, devido à ressonância dos prótons do grupo metileno (OCH₂C₆H₅), é a principal característica dos espectros de RMN de ¹H dos pirazóis (**200a,b**) e confirma a existência de um grupo benziloxilo na estrutura destes compostos (**Tabela 66**). A figura 81 apresenta como exemplo o espectro de RMN de ¹H do

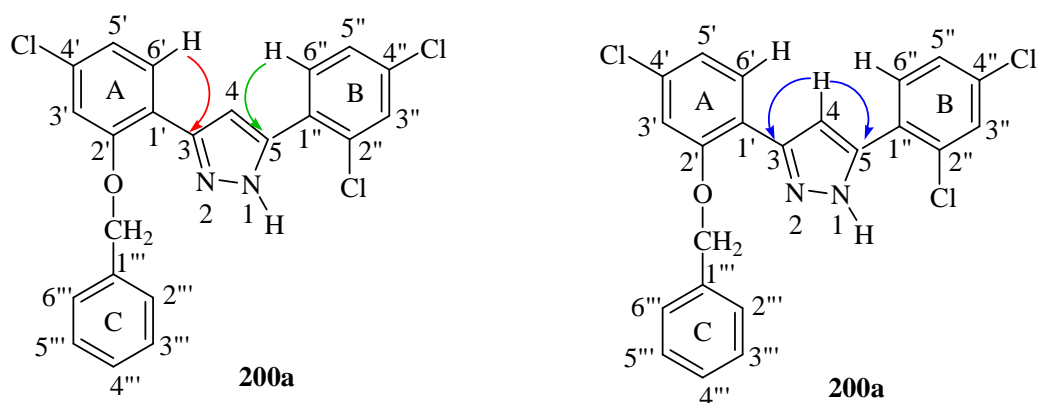


pirazol (**200a**). Observa-se também o sinal correspondente à ressonância dos prótons do anel do grupo benziloxilo $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, que aparece como um multipletto, no espectro do pirazol (**200a**) a $\delta = 7,37\text{-}7,41$ ppm (**Figura 81**) e como um singuleto largo no caso do pirazol (**200b**), a $\delta = 7,22$ ppm. Nestes espectros podemos observar outro sinal, em forma de singuleto, característico dos pirazóis (**200a,b**) que corresponde à ressonância do próton H-4 a $\delta = 7,03\text{-}7,09$ ppm (**Figura 81, Tabela 66**).

Em relação ao espectro de RMN de ^{13}C , [a figura 82 apresenta como exemplo o espectro de RMN de ^{13}C do pirazol (**200a**)], observam-se os sinais correspondentes às ressonâncias dos seguintes carbonos (**Tabela 67**):

- de C-4 a $\delta = 104,3\text{-}109,0$ ppm;
- do grupo metileno ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) a $\delta = 71,1\text{-}71,3$ ppm;
- dos carbonos do anel aromático do grupo benzilo $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ a $\delta = 127,9 - 129,1$ ppm e $127,0 - 128,6$ ppm;
- dos carbonos C-3 a $\delta = 136,6\text{-}140,7$ ppm e C-5 a $\delta = 145,9\text{-}147,6$ ppm, típicos do núcleo do pirazol. As ressonâncias dos carbonos C-3 e C-5 aparecem a frequências mais elevadas por se encontrarem directamente ligados aos átomos de azoto;
- C-2' a $\delta = 155,4\text{-}157,3$ ppm, também muito desprotegido por se encontrar directamente ligado ao átomo de oxigénio.

As ressonâncias dos carbonos protonados foram assinaladas devidamente com base no espectro de HSQC (**Figura 83**). Os carbonos quaternários foram inequivocamente assinalados recorrendo à análise das conectividades encontradas nos espectros de HMBC ($\text{H-6''} \rightarrow \text{C-5}$) e ($\text{H-4} \rightarrow \text{C-3}$ e C-5) e ($\text{H-6'} \rightarrow \text{C-3}$, no caso do composto **200a**) (**Figura 84**).



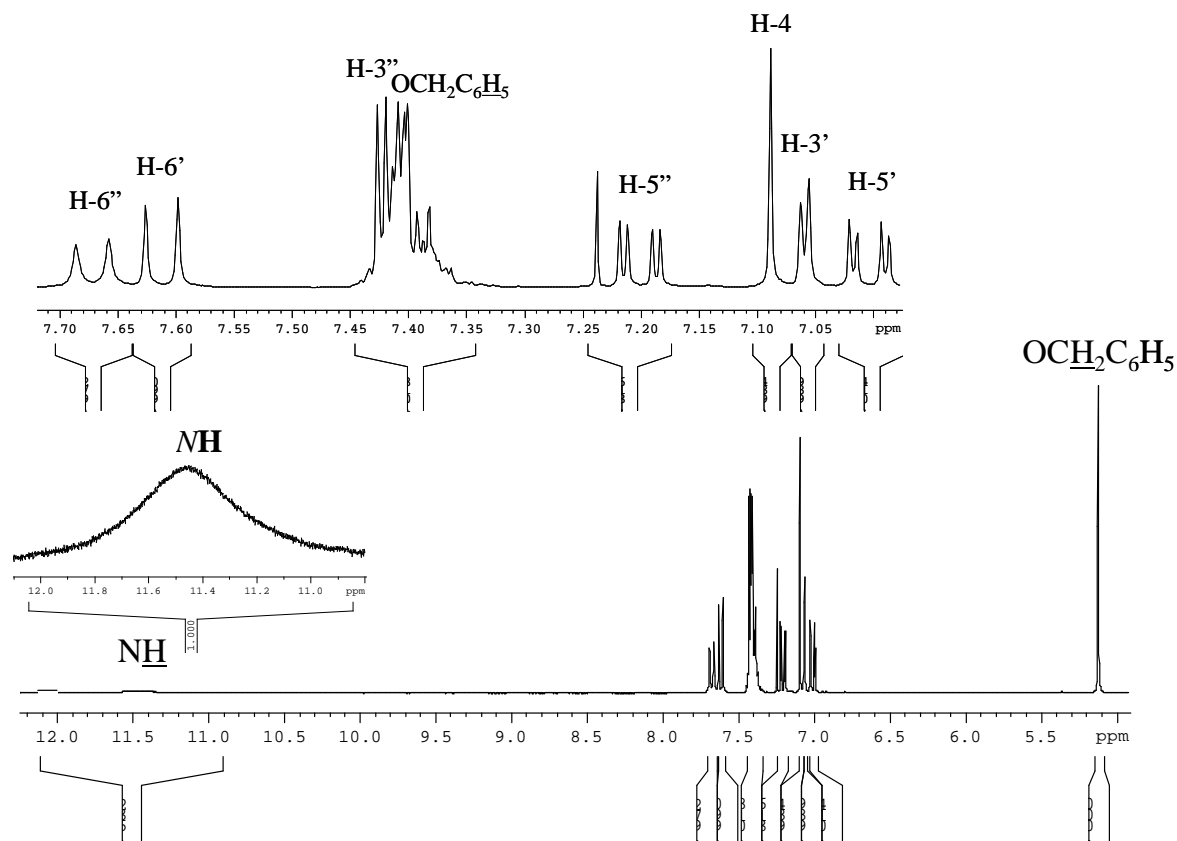


Figura 81 – Espectro de RMN de ¹H e ampliação do 3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol (**200a**).

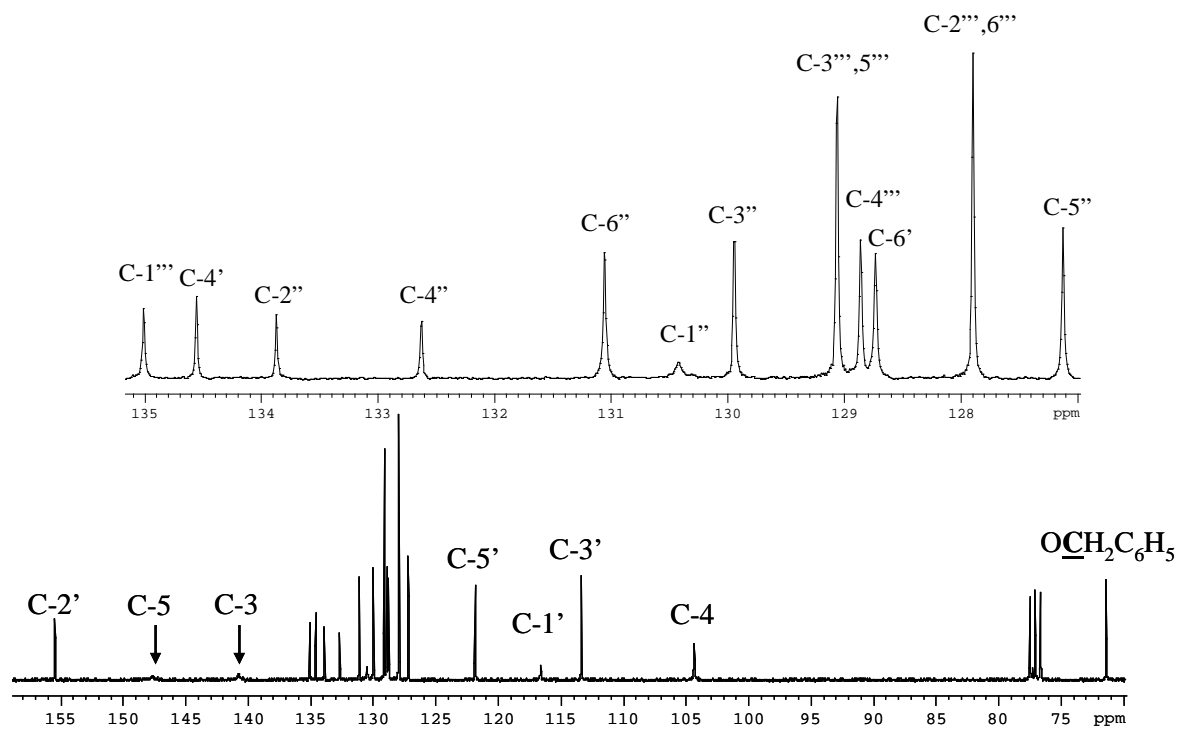


Figura 82 – Espectro de RMN de ¹³C e ampliação do 3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol (**200a**).

Composto Sinal	200a R=H	200b R=Cl
H-4	7,09; s	7,03; s
OCH ₂ C ₆ H ₅	5,11; s	4,91; s
H-3'	7,06; d <i>J</i> 1,9 Hz	7,08; d <i>J</i> 1,9 Hz
H-5'	7,00; dd <i>J</i> 8,3 e 1,9 Hz	6,83; d <i>J</i> 1,9 Hz
H-6'	7,61; d <i>J</i> 8,3 Hz	—
OCH ₂ C ₆ H ₅	7,37-7,41; m	7,22; s largo
H-3''	7,42; d <i>J</i> 2,2 Hz	7,40; d <i>J</i> 2,1 Hz
H-5''	7,20; dd <i>J</i> 8,4 e 2,2 Hz	7,07; dd <i>J</i> 8,4 e 2,1 Hz
H-6''	7,67; d <i>J</i> 8,4 Hz	7,45; d <i>J</i> 8,4 Hz

Tabela 66 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹H de 3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (200a,b).

Composto Sinal	200a R=H	200b R=Cl
OCH ₂ C ₆ H ₅	71,3	71,1
C-4	104,3	109,0
C-3'	113,3	111,9
C-1'	116,5	117,7
C-5'	121,8	122,7
C-5''	127,1	127,04
C-2''',6'''	127,9	127,0
C-6'	128,7	135,1 e 135,2
C-4'''	128,9	128,2
C-3''',5'''	129,1	128,6
C-3''	129,9	129,9
C-1''	130,4	132,6
C-6''	131,1	131,1
C-4''	132,6	134,7
C-2''	133,9	134,0
C-4'	134,6	135,1 e 135,2
C-1'''	135,0	135,2
C-3	140,7	136,6
C-5	147,6	145,9
C-2'	155,4	157,3

Tabela 67 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹³C de 3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (200a,b).

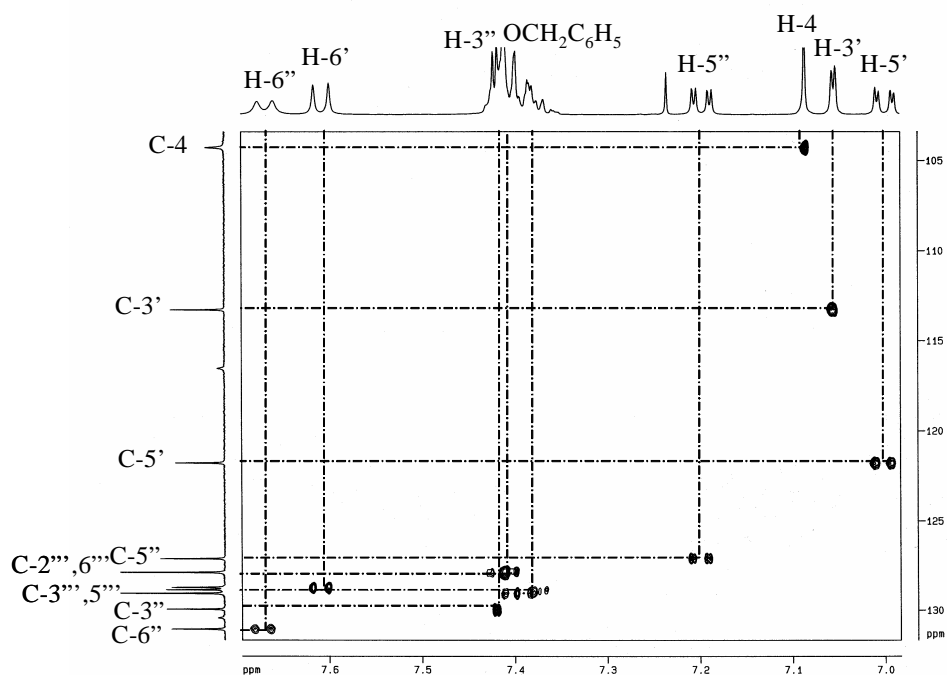


Figura 83 – Espectro de HSQC do 3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol (**200a**).

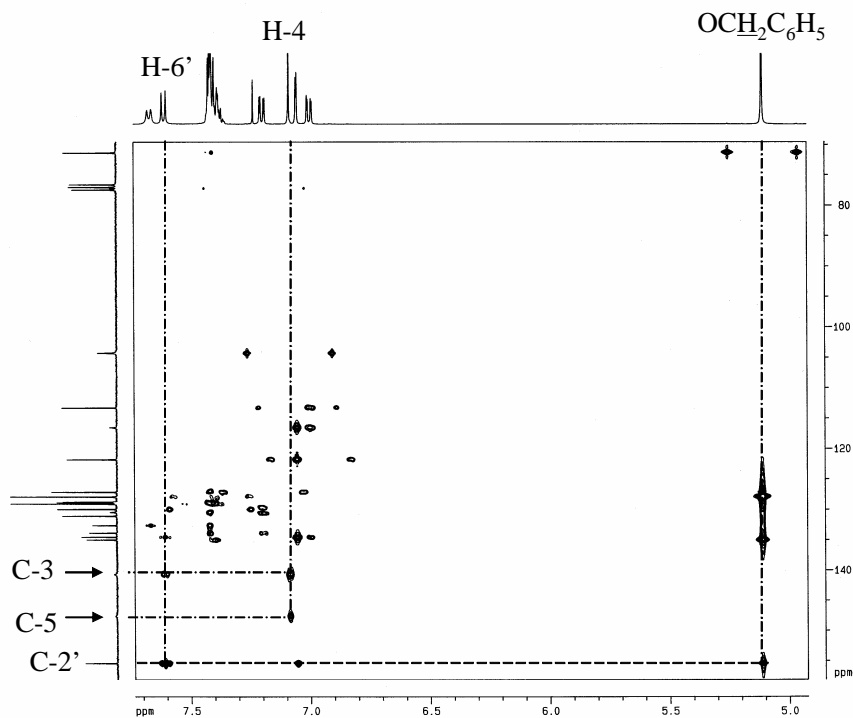
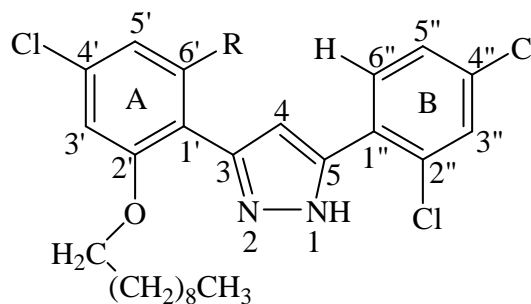


Figura 84 – Espectro de HMBC do 3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazol (**200a**).

4.1.9. Caracterização de 3(5)-(4-cloro-2-deciloifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis

A ausência do singuleto correspondente à ressonância do próton do grupo 2'-hidroxilo e a presença de sinais correspondentes a 21 prótons, na zona alifática do espectro de RMN de ^1H , confirmam a estrutura dos derivados (**195a,b**), que apresentam uma cadeia de 10 carbonos ligada ao átomo de oxigénio da posição 2'. Relativamente aos sinais na zona alifática do espectro, observam-se:



195 a) R=H; **b)** R=Cl

- o tripleto a $\delta = 0,87$ ppm que é correspondente à ressonância dos prótons do CH_3 terminal da cadeia alifática;
- o tripleto a $\delta = 3,99$ ppm correspondente aos prótons do CH_2 que se encontra ligado ao átomo de oxigénio. Estes prótons são obviamente os mais desprotegidos;
- o quinteto a $\delta = 1,77$ ppm correspondente à ressonância dos prótons ligados ao carbono C-2 da cadeia alifática. A multiplicidade deste sinal é devida ao acoplamento com os prótons dos carbonos adjacentes, C-1 e C-3;
- um multipletto a $\delta = 1,22\text{-}1,36$ ppm correspondente à ressonância dos restantes prótons da cadeia alifática que não se encontram bem individualizados no espectro (**Tabela 68**).

A presença da cadeia alifática no anel A introduz variações nos desvios químicos de alguns prótons deste anel e do núcleo do pirazol, relativamente aos desvios destes prótons no espectro do pirazol precursor (obtido em clorofórmio deuterado):

- o próton H-3' sofre um desvio para frequências mais baixas ($\Delta\delta = -0,03$ a $-0,09$) ppm;
- no derivado (**195a**) a ressonância de H-6' sofre um desvio para frequências mais elevadas ($\Delta\delta = +0,14$ ppm);
- o próton H-4 sofre um desvio para frequências mais elevadas ($\Delta\delta = +0,21 - 0,28$ ppm);

No espectro de RMN de ^{13}C (**Tabela 69**), os carbonos da cadeia alifática são observados:

- a $\delta = 14,1$ ppm o $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ terminal, sendo este o mais protegido;
- a $\delta = 22,7$ ppm aparece o sinal correspondente ao penúltimo carbono da cadeia (C-9);
- a $\delta = 69,4\text{-}69,8$ ppm o carbono C-1, sendo este o mais desprotegido da cadeia porque se encontra ligado ao átomo de oxigênio.

Os restantes carbonos foram identificados por comparação com os espectros dos pirazóis precursores (**194a,b**). Verificou-se que a presença da cadeia alifática na posição 2' do anel A tem efeito nas ressonâncias dos carbonos do anel A e do núcleo do pirazol;

- as ressonâncias dos carbonos C-3' e C-3 sofrem desvios para frequências mais baixas $\Delta\delta = -2,8$ a $-4,4$ ppm e $\Delta\delta = -3,3$ a $-10,8$ ppm;
- as ressonâncias dos carbonos C-4 e C-5' sofrem desvios para maiores valores de frequência $\Delta\delta = +1,3$ a $+1,6$ ppm e $\Delta\delta = +1,9$ a $+3,1$ ppm.

A posição da cadeia alifática foi confirmada pelas conectividades observadas no espectro de HMBC [(O $\underline{\text{C}}\text{H}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3 \rightarrow \text{C-2}'$)] (**Figura 85**).

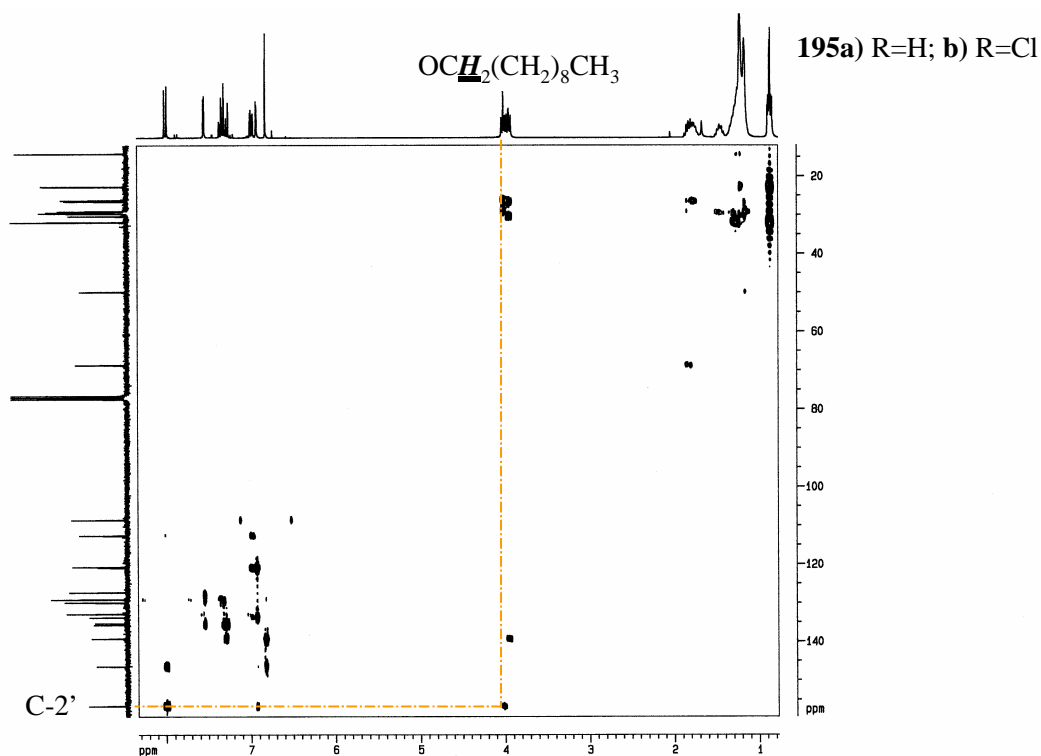
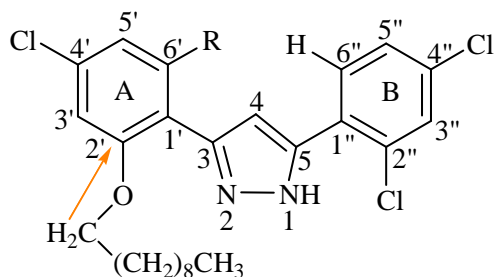


Figura 85 – Espectro de HMBC do 3(5)-(4-cloro-2-deciloifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol (**195a**).

Composto Sinal	195a R=H	195b R=Cl
$O(CH_2)_9CH_3$	0,87; t J 6,8 Hz	0,87; t J 6,8 Hz
$O(CH_2)_2(CH_2)_7CH_3$	1,22-1,36; m	1,22-1,36; m
$OCH_2CH_2(CH_2)_7CH_3$	1,77; quint. J 7,0 Hz	1,77; quint. J 6,9 Hz
$OCH_2(CH_2)_8CH_3$	3,99; t J 7,0 Hz	3,99; t J 6,9 Hz
H-4	7,12; s	7,20; s
H-3'	7,02; d J 1,9 Hz	6,89; d J 2,0 Hz
H-5'	7,04; dd J 7,8 e 1,9 Hz	7,15; d J 2,0 Hz
H-6'	7,66; d J 7,8 Hz	—
H-3''	7,49; d J 2,1 Hz	7,49; d J 2,1 Hz
H-5''	7,31; dd J 8,4 e 2,1 Hz	7,29; dd J 8,4 e 2,1 Hz
H-6''	7,80; d J 8,4 Hz	7,78; d J 8,4 Hz

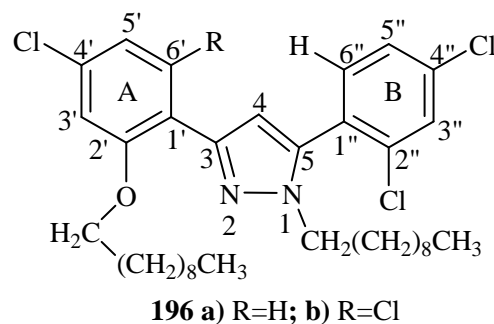
Tabela 68 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de 1H de 3(5)-(4-cloro-2-deciloifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis (**195a,b**).

Composto Sinal	195a R=H	195b R=Cl
$O(CH_2)_9CH_3$	14,1	14,1
$O(CH_2)_7CH_2CH_2CH_3$	22,7	22,7
$O(CH_2)_2CH_2(CH_2)_6CH_3$	26,1	26,0
$OCH_2CH_2(CH_2)_7CH_3$	29,5	29,7
$O(CH_2)_7CH_2CH_2CH_3$	31,9	31,9
$OCH_2(CH_2)_8CH_3$	69,4	69,8
C-4	103,9	109,1
C-3'	113,1	111,6
C-1'	116,1	116,9
C-5'	121,6	122,7
C-5''	127,3	127,3
C-6'	128,7	134,4
C-3''	130,1	130,1
C-1''	130,7	130,4
C-6''	131,2	131,2
C-2''	132,8	132,7
C-4''	134,0	134,0
C-4'	134,7	135,1
C-3	140,9	136,6
C-5	148,1	146,9
C-2'	155,8	157,8

Tabela 69 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de 3(5)-(4-cloro-2-deciloifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis (**195a,b**).

4.1.10. Caracterização de 3-(4-cloro-2-deciloifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1H-pirazóis

A principal característica dos espectros de RMN de 1H dos 3-(4-cloro-2-deciloifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1H-pirazóis (**196a,b**) é a ausência dos singletos correspondentes às ressonâncias dos prótons de 2'-OH e NH e a



presença na zona alifática do espectro de sinais correspondentes à presença de duas cadeias alifáticas. Estas cadeias encontram-se ligadas uma delas ao átomo de oxigénio do grupo hidroxilo (2'-OH) e a outra deverá encontrar-se ligada ao átomo de azoto, de acordo com a estrutura representada (**196a,b**).

A presença de duas cadeias alifáticas é justificada pela observação de dois tripletos, de dois quintetos [embora no derivado (**196b**), esses quintetos se apresentem na forma de multipletos] e de outros dois tripletos que surgem a maiores valores de frequência. Os tripletos que surgem a menores valores de frequência, $\delta = 0,87$ e $0,87-0,88$ ppm, foram atribuídos aos prótons dos grupos metilo terminais das cadeias. Os tripletos a maiores valores de frequência $\delta = 3,89-3,95$ e $3,97-4,01$ ppm foram atribuídos aos prótons da cadeia que se encontram ligados ao carbono mais desprotegido, sendo este carbono (C-1) o que se encontra ligado ao átomo electronegativo (O ou N). Atendendo a que o átomo de oxigénio é o mais electronegativo, é de esperar que os tripletos mais desprotegidos sejam os da cadeia ligada ao oxigénio. O mesmo se aplica em relação aos quintetos observados no espectro. Por exemplo, no derivado (**196a**) o quinteto que surge a $\delta = 1,78$ ppm corresponde à ressonância dos prótons ligados ao carbono C-2 da cadeia ligada ao átomo de azoto e o outro quinteto a $\delta = 1,83$ ppm, mais desprotegido, corresponde à ressonância dos prótons ligados ao carbono C-2 da cadeia ligada ao átomo de oxigénio. Os restantes prótons das cadeias carbonadas surgem como multipletos (**Tabela 70**). Os prótons dos anéis A e B surgem em gamas típicas de prótons aromáticos a valores de desvio químico semelhantes aos dos pirazóis precursores (**194a,b**) (obtidos em clorofórmio deuterado).

A principal característica do espectro de RMN de ^{13}C destes pirazóis (**196a,b**) é a presença de um sinal a $\delta = 49,8$ ppm, devido à ressonância do carbono C-1 da cadeia ligada ao átomo de azoto (**Tabela 71**). Este sinal não era observado nos espectros dos derivados (**195a,b**) (ver tabela 69). Os carbonos terminais das cadeias alifáticas surgem a $\delta = 14,1$ ppm e o carbono C-1 da cadeia alifática ligada ao átomo de oxigénio surge a $\delta = 68,6 - 69,1$ ppm.

Por comparação dos espectros destes derivados com os espectros dos derivados (**195a,b**), verifica-se que a presença de uma cadeia carbonada ligada ao átomo de azoto provoca um desvio acentuado da frequência de ressonância de C-4 do derivado (**196a**) para maiores valores ($\Delta\delta = + 4,6$ ppm). Contudo as alterações mais significativas verificam-se ao nível dos desvios dos carbonos C-3 e C-5 do anel pirazólico. Assim, a presença da

cadeia carbonada no átomo de azoto provoca um desvio da ressonância do carbono C-3 para maiores valores de frequência ($\Delta\delta = + 5,5$ ppm; **196a** e $\Delta\delta = + 7,2$ ppm; **196b**). Em contrapartida, a ressonância do carbono C-5 sofre desvios para menores valores de frequência ($\Delta\delta = - 9,0$ ppm; **196a** e $\Delta\delta = - 8,2$ ppm; **196b**). Relativamente às frequências de ressonância dos prótons e carbonos dos anéis A e B verifica-se que não sofrem desvios significativos devido à introdução da cadeia alifática no átomo de azoto. As posições das cadeias alifáticas foram confirmadas inequivocamente com base nas conectividades encontradas no espectro de HMBC ($OCH_2(CH_2)_8CH_3 \rightarrow C-2'$; $NCH_2(CH_2)_8CH_3 \rightarrow C-5$; $H-6'' \rightarrow C-5$ e $H-4 \rightarrow C-5$ e $C-3$) (**Figura 86**).

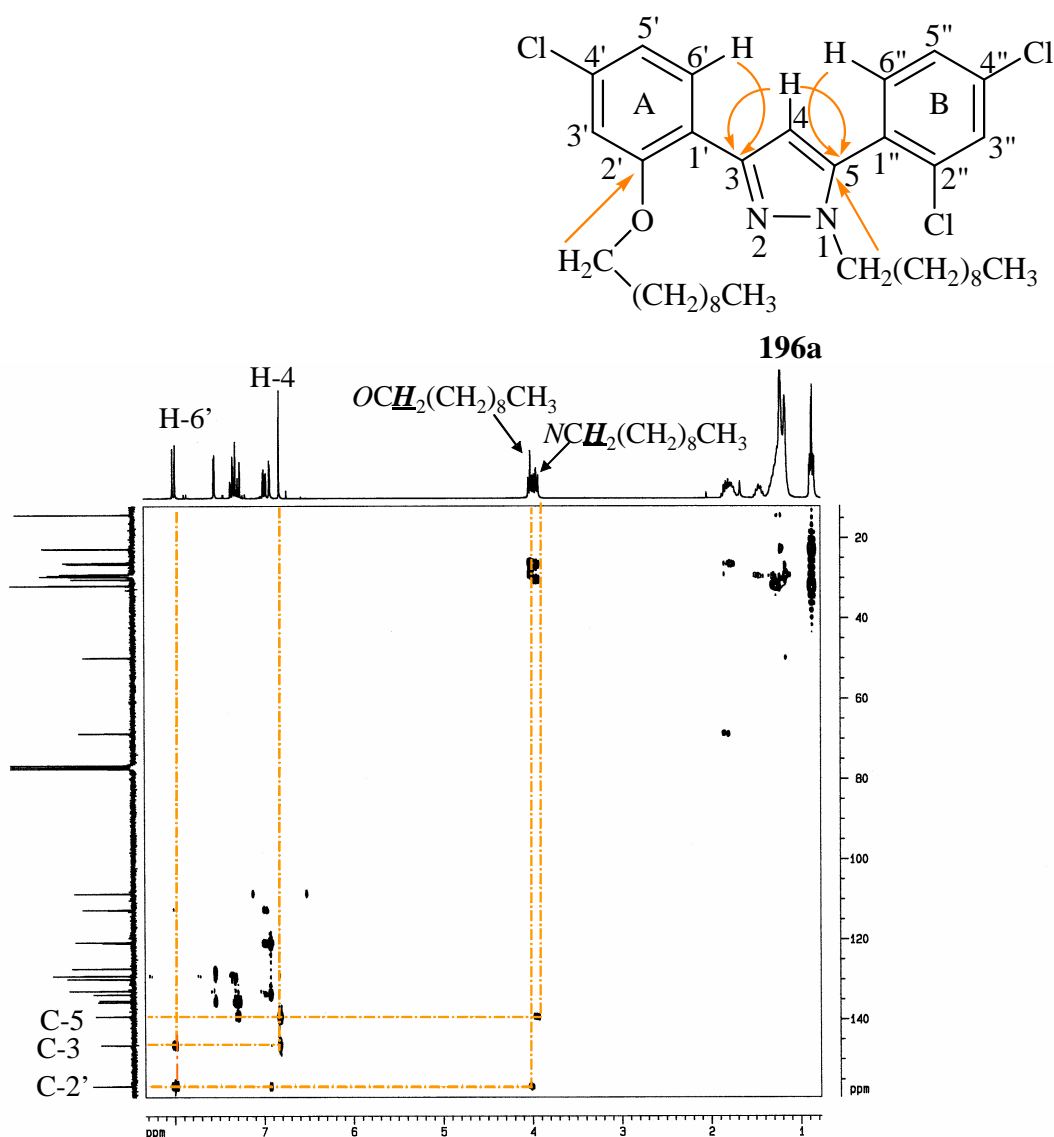


Figura 86 – Espectro de HMBC do 3-(4-cloro-2-deciloifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1H-pirazol (**196a**).

Composto Sinal	196a R=H	196b R=Cl
$N(CH_2)_9\text{CH}_3$	0,87; t J 6,8 Hz	0,87; t J 6,8 Hz
$O(CH_2)_9\text{CH}_3$	0,88; t J 6,8 Hz	0,87; t J 6,8 Hz
$N(CH_2)_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ e $O(CH_2)_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	1,17-1,28; m	1,17-1,28; m
$NCH_2CH_2(CH_2)_7CH_3$	1,78; quint. J 6,9 Hz	1,59-1,65; m
$OCH_2CH_2(CH_2)_7CH_3$	1,83; quint. J 6,5 Hz	1,59-1,65; m
$NCH_2(CH_2)_8CH_3$	3,95; t J 6,9 Hz	3,89; t J 7,2 Hz
$OCH_2(CH_2)_8CH_3$	4,01; t J 6,5 Hz	3,97; t J 7,1 Hz
H-4	6,82; s	6,28; s
H-3'	6,93; d J 2,0 Hz	6,82; d J 1,7 Hz
H-5'	6,98; dd J 8,3 e 2,0 Hz	7,09; d J 1,7 Hz
H-6'	8,00; d J 8,3 Hz	—
H-3''	7,54; d J 2,0 Hz	7,54; d J 0,8 Hz
H-5''	7,35; dd J 8,3 e 2,0 Hz	7,31-7,37; m
H-6''	7,29; d J 8,3 Hz	7,31-7,37; m

Tabela 70 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de 3-(4-cloro-2-deciloifenil)-5-(2,4-dicloroifenil)-1-decil-1H-pirazóis (196a,b).

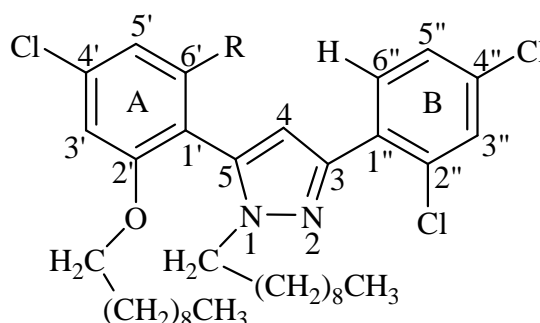
Composto Sinal	196a R=H	196b R=Cl
$N(CH_2)_9\text{CH}_3$ e $O(CH_2)_9\text{CH}_3$	14,1	14,1
$N(CH_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ e $O(CH_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	26,2 e 26,4	25,9 e 26,3
$N(CH_2)_7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ e $O(CH_2)_7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	31,8	30,3 e 31,9
$N(CH_2)_8\text{CH}_2\text{CH}_3$ e $O(CH_2)_8\text{CH}_2\text{CH}_3$	22,6 e 22,7	22,7
$NCH_2(CH_2)_8CH_3$	49,8	49,8
$OCH_2(CH_2)_8CH_3$	68,6	69,1
C-4	108,5	109,0
C-3'	112,5	111,3
C-5'	120,6	121,5
C-1'	120,8	121,8
C-5''	127,1	127,1
C-6'	129,0	135,7
C-3''	129,8	129,8
C-1''	132,8	128,9
C-6''	132,8	132,8
C-4'	133,7	134,5
C-2''	135,2	135,3
C-4''	135,6	135,6
C-5	139,1	138,7
C-3	146,4	143,8
C-2'	156,6	159,0

Tabela 71 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de 3-(4-cloro-2-deciloifenil)-5-(2,4-dicloroifenil)-1-decil-1H-pirazóis (196a,b).

4.1.11. Caracterização de 5-(4-cloro-2-deciloifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1H-pirazóis

Os espectros de RMN de ^1H dos 5-(4-cloro-2-deciloifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1H-pirazóis (**197a,b**) apresentam tal como no caso dos derivados (**196a,b**) uma duplicação dos sinais na zona alifática, sendo este dado indicador da presença de duas cadeias carbonadas, cada uma delas com 10 átomos de carbono (**Tabela 72**). A ausência

do sinal correspondente à ressonância do próton do grupo 2'-OH confirma que uma dessas cadeias se encontra ligada ao átomo de oxigénio do grupo hidroxilo (2'-OH). Portanto a outra cadeia carbonada deverá estar ligada no outro átomo de azoto, o mais próximo do grupo hidroxilo, de acordo com a estrutura apresentada. A confirmação desta estrutura foi obtida inequivocamente através das correlações observadas no espectro de HMBC [(OCH₂(CH₂)₈CH₃ → C-2'; NCH₂(CH₂)₈CH₃ → C-5; H-6'' → C-3 e H-4 → C-5 e C-3)] (**Figura 87**).



197 a) R=H, **b)** R=Cl

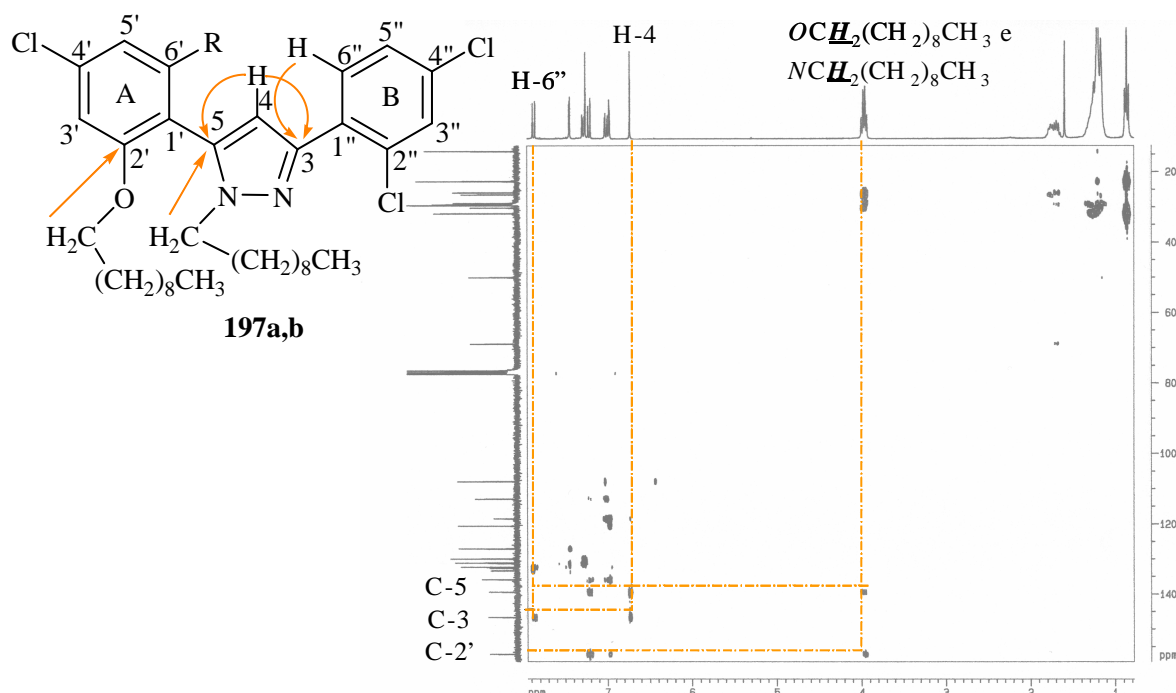


Figura 87 – Espectro de HMBC do 5-(4-cloro-2-deciloifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1H-pirazol (**197a**).

Por comparação dos espectros destes derivados (**197a,b**) com os espectros dos derivados (**196a,b**), verifica-se que a presença de uma cadeia carbonada ligada ao átomo de azoto mais próximo do átomo de oxigénio, provoca um desvio da frequência de ressonância de H-4 do derivado (**197b**) para maiores valores de frequência ($\Delta\delta = + 0,46$ ppm).

A ressonância do protão H-6' no derivado (**197a**) é também afectada pela presença desta cadeia carbonada, sofrendo um desvio acentuado para menores valores de frequência ($\Delta\delta = -0,79$ ppm) relativamente à frequência de ressonância deste protão no derivado (**196a**). Pelo contrário a frequência de ressonância do protão H-6'' sofre acentuados desvios para maiores valores de frequência nos derivados (**197a**) e (**197b**) relativamente aos derivados (**196a**) e (**196b**). Estes efeitos estão relacionados com o posicionamento da cadeia alifática nos átomos de azoto do anel pirazólico e na influência que tem na orientação espacial dos dois anéis benzénicos.

Os espectros de RMN de ^{13}C dos pirazóis (**197a,b**) (**Tabela 73**) são semelhantes aos espectros dos derivados (**196a,b**). Na zona alifática do espectro identificam-se os sinais típicos da cadeia alifática, correspondentes às ressonâncias :

- dos carbonos dos grupos metilo terminais a $\delta = 14,1$ ppm;
- de C-1 da cadeia ligada ao átomo de azoto que surge a $\delta = 50,0$ ppm. Este sinal não é observado nos espectros dos derivados (**196a,b**). Este sinal permite distinguir os isómeros (**196a,b**) e (**197a,b**), uma vez que nos derivados (**197a,b**) o carbono C-1 está mais desprotegido;
- de C-1 da cadeia alifática ligada ao átomo de oxigénio a 68,9-69,2 ppm.

Os restantes carbonos da estrutura dos pirazóis (**197a,b**) aparecem a valores de desvio químico semelhantes aos que já foram referidos no caso dos outros derivados (**195**) e (**196**) e estão indicados na tabela 73.

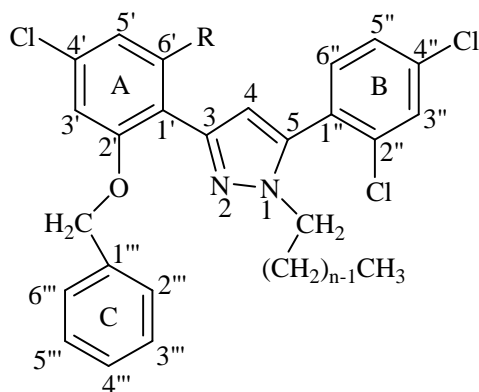
Sinal \ Composto	197a R=H	197b R=Cl
$N(CH_2)_9\text{CH}_3$ e $O(CH_2)_9\text{CH}_3$	0,87; t <i>J</i> 6,7 Hz	0,87; t <i>J</i> 6,6 Hz
$N(CH_2)_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ e $O(CH_2)_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	1,17-1,25; m	1,18-1,33; m
$NCH_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	1,70; quint. <i>J</i> 6,7 Hz	1,63; quint. <i>J</i> 7,2 Hz
$OCH_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	1,74; quint. <i>J</i> 6,8 Hz	1,74; quint. <i>J</i> 6,4 Hz
$NCH_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	3,98; t <i>J</i> 6,7 Hz	3,88; t <i>J</i> 7,2 Hz
$OCH_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	3,96; t <i>J</i> 6,8 Hz	3,93; t <i>J</i> 6,4 Hz
H-4	6,74; s	6,74; s
H-3'	6,98; d <i>J</i> 1,9 Hz	6,88; d <i>J</i> 1,9 Hz
H-5'	7,01; dd <i>J</i> 8,5 e 1,9 Hz	7,14; d <i>J</i> 1,9 Hz
H-6'	7,21; d <i>J</i> 8,5 Hz	—
H-3''	7,45; d <i>J</i> 2,4 Hz	7,45; d <i>J</i> 2,3 Hz
H-5''	7,28; dd <i>J</i> 8,6 e 2,4 Hz	7,28; dd <i>J</i> 8,6 e 2,3 Hz
H-6''	7,87; d <i>J</i> 8,6 Hz	7,88; d <i>J</i> 8,6 Hz

Tabela 72 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de 5-(4-cloro-2-deciloifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1*H*-pirazóis (**197a,b**).

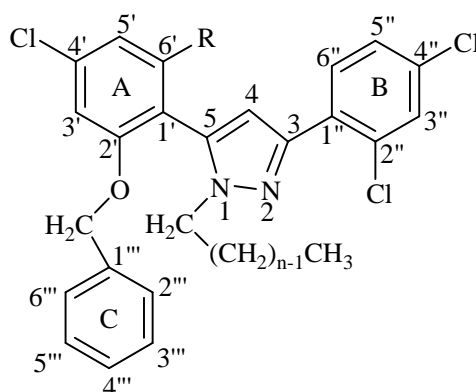
Sinal \ Composto	197a R=H	197b R=Cl
$N(CH_2)_9\text{CH}_3$ e $O(CH_2)_9\text{CH}_3$	14,1	14,1
$N(CH_2)_8\text{CH}_2\text{CH}_3$ e $O(CH_2)_8\text{CH}_2\text{CH}_3$	22,7	22,7
$N(CH_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ e $O(CH_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	25,9 e 26,5	25,8 e 26,4
$N(CH_2)_7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ e $O(CH_2)_7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	31,8 e 31,9	31,8 e 31,9
$NCH_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	50,0	50,0
$OCH_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	68,9	69,2
C-4	107,9	108,6
C-3'	112,9	111,2
C-1'	118,5	118,1
C-5'	120,6	121,5
C-5''	127,1	127,0
C-3''	129,9	129,9
C-6''	131,1	131,1
C-1''	131,3	131,3
C-6'	132,3	136,3
C-2''	132,6	132,7
C-4''	133,3	133,3
C-4'	135,9	136,4
C-5	139,5	135,6
C-3	146,7	146,7
C-2'	157,2	158,7

Tabela 73 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de 5-(4-cloro-2-deciloifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1*H*-pirazóis (**197a,b**).

4.1.12. Caracterização de 1-alkuil-3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis e de 1-alkuil-5-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis



201 a) R=H; n=9 **c)** R=Cl; n=9
b) R=H; n=11 **d)** R=Cl; n=11



202 a) R=H; n=9 **c)** R=Cl; n=9
b) R=H; n=11 **d)** R=Cl; n=11

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos pirazóis (**201a-d**) e (**202a-d**) são caracterizados pela presença de sinais na região alifática devidos à ressonância dos prótons e carbonos da cadeia alquílica (Tabelas 74 - 77). As figuras 88 e 89 apresentam como exemplo os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do derivado (**201a**).

Os sinais típicos da cadeia alquílica surgem a desvios químicos semelhantes em ambos os derivados e são devidos à ressonância do grupo metilo terminal a $\delta_{\text{H}} = 0,86\text{-}0,88$ ppm e $\delta_{\text{C}} = 14,1$ ppm e do grupo metileno ligado ao átomo de azoto a $\delta_{\text{H}} = 3,89\text{-}3,98$ ppm e $\delta_{\text{C}} = 49,8\text{-}50,1$ ppm. Estes sinais surgem no espectro de RMN de ^1H na forma de tripletos e o sinal do grupo metileno surge a frequências mais elevadas do que as frequências dos restantes carbonos da cadeia alquílica. Foi possível distinguir inequivocamente os pirazóis (**201a-d**) e (**202a-d**) recorrendo às correlações observadas no espectro de HMBC (Figuras 90, 91). No caso dos pirazóis (**201a-d**) as correlações entre o carbono C-5 os prótons H-6'', H-4 e os prótons do grupo metileno ligado ao átomo de azoto são só compatíveis com a estrutura do tipo 1-alkuil-3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**201a-d**). Por outro lado, a estrutura do tipo 1-alkuil-5-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis no caso dos compostos (**202a-d**) justifica que as conectividades entre os prótons H-6'', H-4 e C-3 não tenham qualquer correlação com os prótons do grupo metileno ligado ao azoto e que por outro lado exista

uma correlação entre estes prótons e o carbono C-5 que por sua vez apresenta conectividade com o próton H-6' (no caso dos derivados **202a,b**) (Figuras 91 e 92).

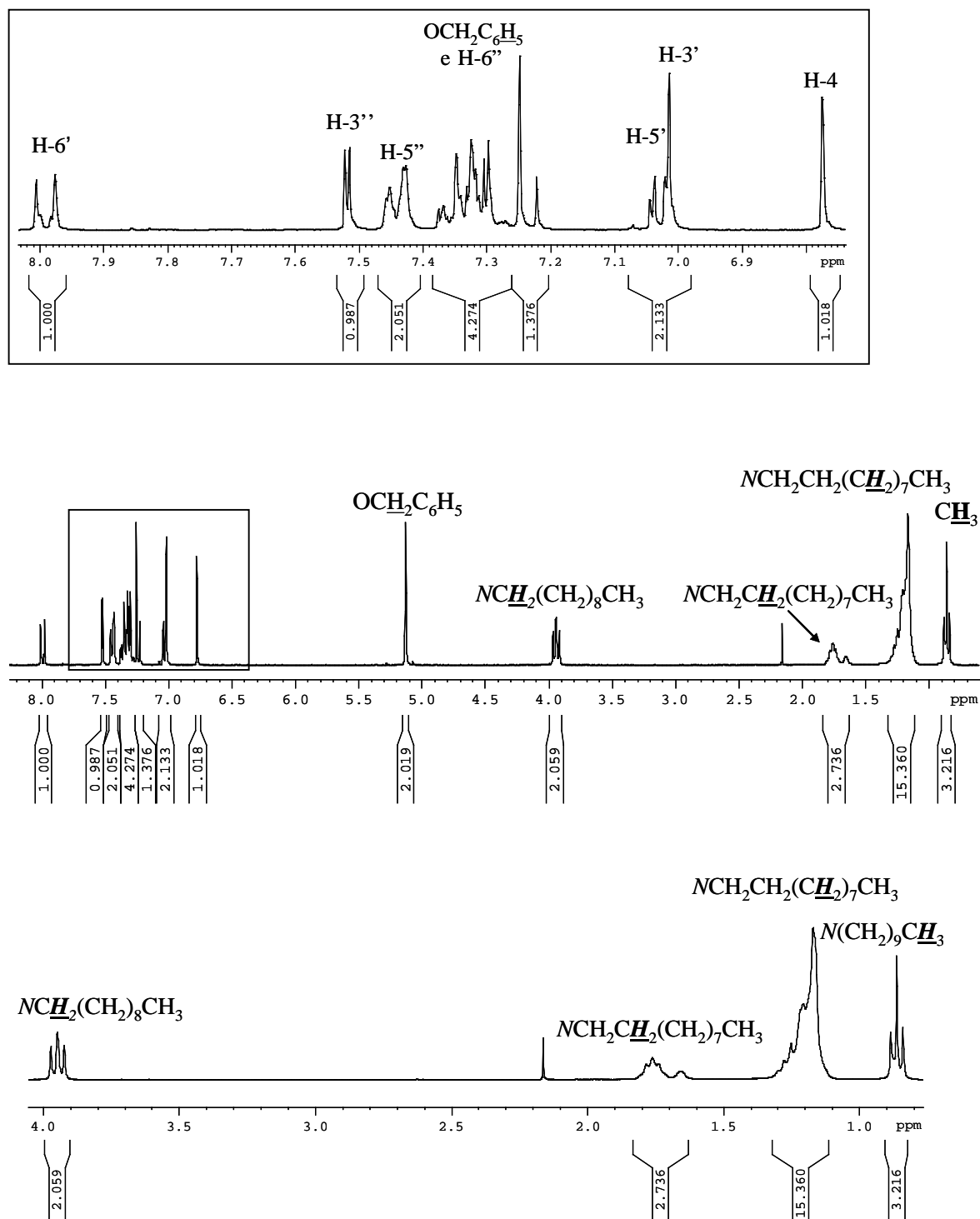


Figura 88 – Espectro de RMN de ^1H e ampliações do 3-(2-benziloxy-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1H-pirazol (**201a**).

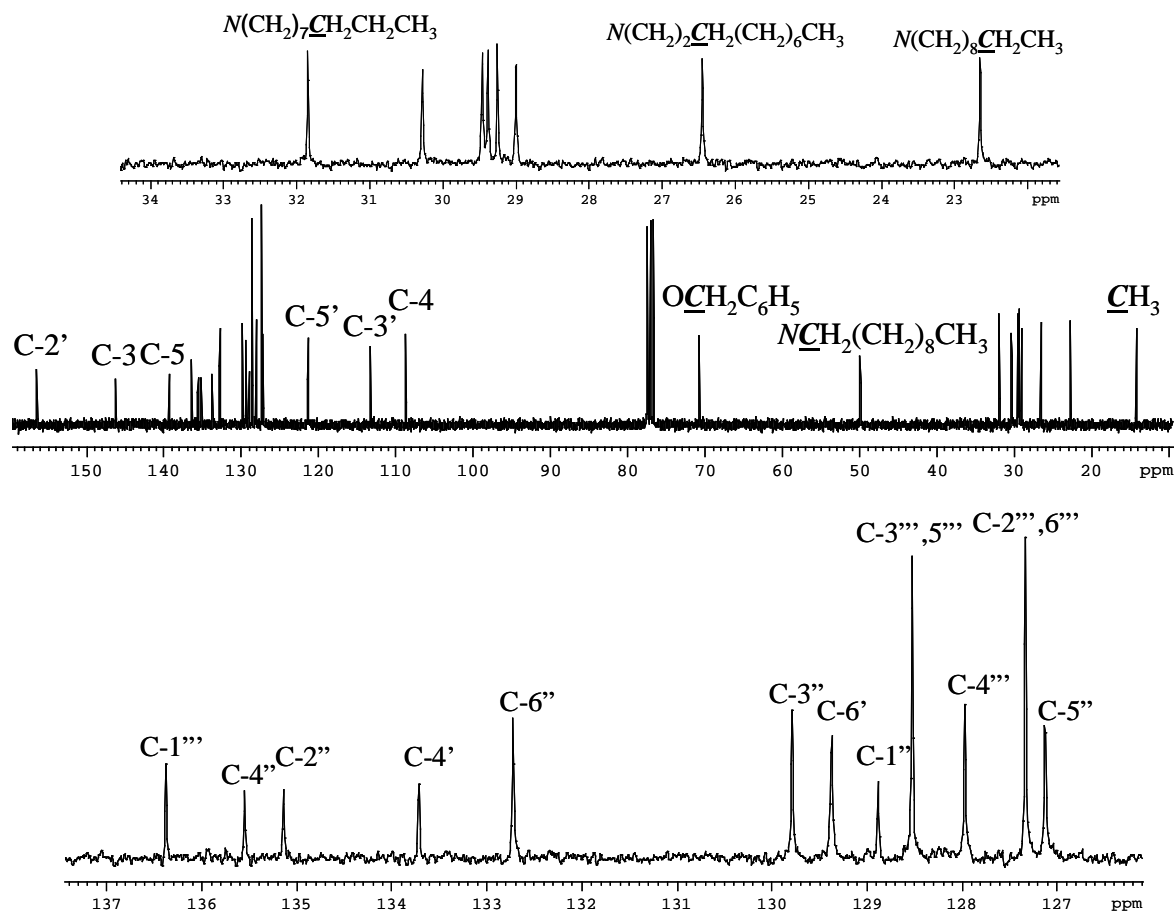


Figura 89 – Espectro de RMN de ^{13}C e ampliações do 3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1H-pirazol (**201a**).

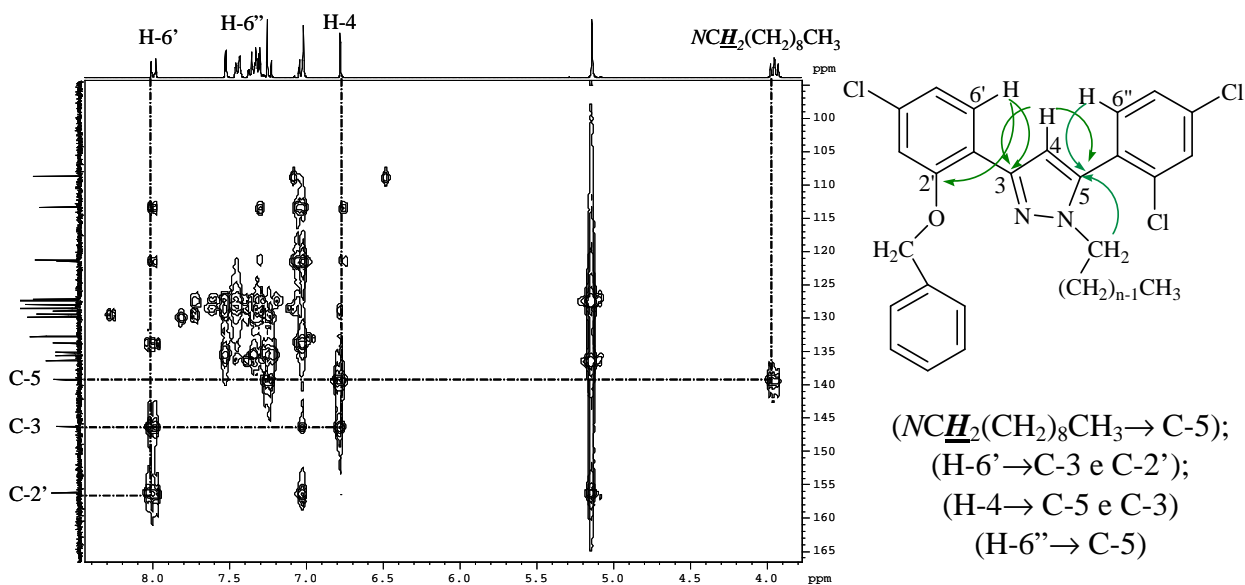
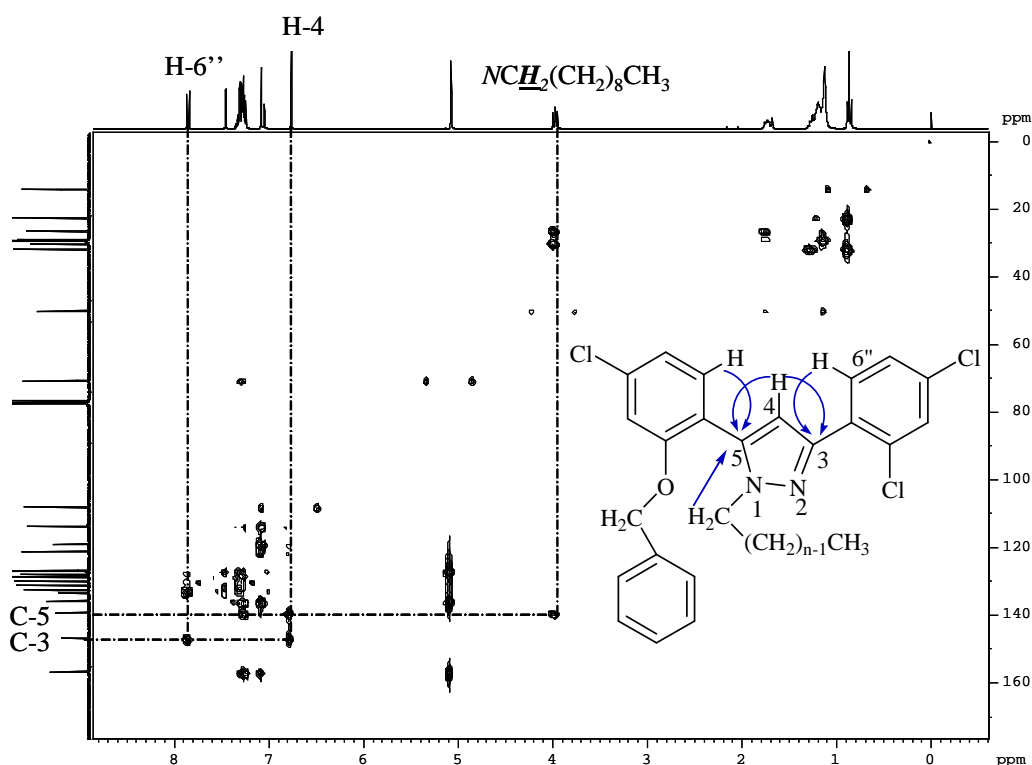


Figura 90 – Espectro de HMBC do 3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1H-pirazol (**201a**).



$(NCH_2(CH_2)_8CH_3 \rightarrow C-5)$; $(H-6'' \rightarrow C-3)$; $(H-6' \rightarrow C-5)$; $(H-4 \rightarrow C-5 \text{ e } C-3)$

Figura 91 – Espectro de HMBC do 5-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1*H*-pirazol (**202a**).

Nos espectros de RMN de 1H e de ^{13}C dos pirazóis (**201a-d**) e (**202a-d**) observam-se ainda os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons e carbonos do grupo benzilo, do núcleo do pirazol e dos anéis A e B. Estes sinais aparecem a valores de desvio químico semelhantes aos do pirazol precursor (**200a,b**) e já foram referidos anteriormente.

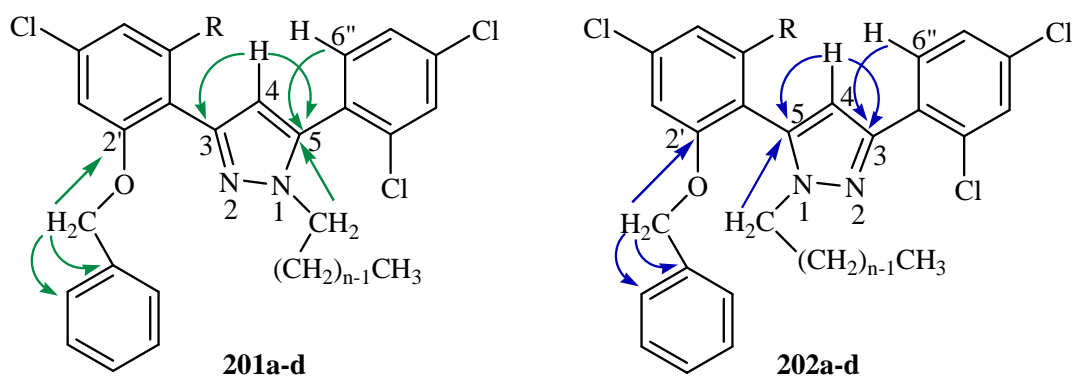


Figura 92 – Principais conectividades observadas nos espectros de HMBC dos pirazóis (**201a-d**) e (**202a-d**).

Sinal \ Composto	201a R=H; n=9	201b R=H; n=11	201c R=Cl; n=9	201d R=Cl; n=11
$N(CH_2)_nCH_3$	0,87; t <i>J</i> 6,8 Hz	0,87; t <i>J</i> 6,7 Hz	0,87; t <i>J</i> 6,9 Hz	0,88; t <i>J</i> 6,8 Hz
$NCH_2CH_2(CH_2)_{n-2}CH_3$	1,17-1,28; m	1,17-1,29; m	1,14-1,34; m	1,12-1,25; m
$NCH_2CH_2(CH_2)_{n-2}CH_3$	1,76; quint. <i>J</i> 7,0 Hz	1,76; quint. <i>J</i> 6,9 Hz	1,74; quint. <i>J</i> 6,8 Hz	1,73; quint. <i>J</i> 6,8 Hz
$NCH_2(CH_2)_{n-1}CH_3$	3,95; t <i>J</i> 7,0 Hz	3,95; t <i>J</i> 6,9 Hz	3,98; t <i>J</i> 6,8 Hz	3,89; t <i>J</i> 6,8 Hz
$OCH_2C_6H_5$	5,14; s	5,14; s	5,04; s	5,07; s
$OCH_2C_6H_5$	7,29-7,38; m	7,30-7,37; m	7,28-7,31; m	7,26-7,30; m
H-4	6,77; s	6,77; s	6,33; s	6,37; s
H-3'	7,02; d <i>J</i> 1,9 Hz	7,02; d <i>J</i> 1,9 Hz	6,93; d <i>J</i> 1,9 Hz	6,98 d <i>J</i> 1,8 Hz
H-5'	7,03; dd <i>J</i> 7,0 e 1,9 Hz	7,03; dd <i>J</i> 8,9 e 1,9 Hz	7,15; d <i>J</i> 1,9 Hz	7,18; d <i>J</i> 1,8 Hz
H-6'	7,99; d <i>J</i> 7,0 Hz	7,99; d <i>J</i> 8,9 Hz	—	—
H-3''	7,52; d <i>J</i> 1,6 Hz	7,52; d <i>J</i> 1,9 Hz	7,55; d <i>J</i> 1,3 Hz	7,56; d <i>J</i> 2,0 Hz
H-5''	7,44; dd <i>J</i> 7,9 e 1,6 Hz	7,44; dd <i>J</i> 8,3 e 1,9 Hz	7,33-7,35; m	7,30; dd <i>J</i> 8,3 e 2,0 Hz
H-6''	7,29-7,38; m	7,24; d <i>J</i> 8,3 Hz	7,33-7,35; m	7,33-7,36; m

Tabela 74 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de 1H de 1-alquil-3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**201a,b**) e 1-alquil-3-(2-benziloxi-4,6-diclorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**201c,d**).

Sinal \ Composto	201a R=H; n=9	201b R=H; n=11	201c R=Cl; n=9	201d R=Cl; n=11
$N(CH_2)_{n-1}CH_2CH_3$	14,1	14,1	14,1	14,1
$N(CH_2)_{n-1}CH_2CH_3$	22,6	22,7	22,7	22,7
$N(CH_2)_2CH_2(CH_2)_{n-3}CH_3$	26,4	26,5	26,3	26,4
$NCH_2CH_2(CH_2)_{n-2}CH_3$	30,3	30,3	30,3	30,0
$N(CH_2)_{n-2}CH_2CH_2CH_3$	31,8	31,9	31,9	31,9
$NCH_2(CH_2)_{n-1}CH_3$	49,8	49,8	49,8	50,0
$OCH_2C_6H_5$	70,7	70,7	70,7	70,7
C-4	108,7	108,7	109,0	108,7
C-3'	113,3	113,3	112,0	112,0
C-5'	121,3	121,3	122,1	122,2
C-1'	121,4	121,4	122,4	122,0
C-2''',6'''	127,5	127,3	126,6	126,5
C-5''	127,3	127,1	127,2	127,5
C-4''	128,0	128,0	127,7	128,1
C-3''',5'''	128,5	128,5	128,3	128,6
C-1''	128,9	128,9	128,8	128,9
C-6'	129,4	129,4	134,6	134,6
C-3''	129,8	129,8	130,0	129,9
C-6''	132,7	132,7	132,8	131,2
C-4'	133,7	133,7	135,3	135,6
C-2''	135,1	135,1	135,7	135,8
C-4''	135,5	135,5	136,0	136,1
C-1'''	136,4	136,4	136,2	136,4
C-5	139,2	139,2	139,0	139,1
C-3	146,3	146,3	143,7	143,9
C-2'	156,2	156,2	158,4	158,1

Tabela 75 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de 1-alkil-3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**201a,b**) e 1-alkil-3-(2-benziloxi-4,6-diclorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**201c,d**).

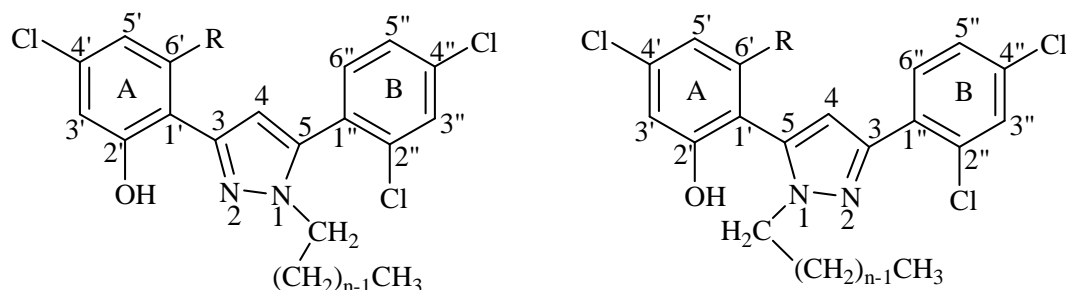
Sinal \ Composto	202a R=H; n=9	202b R=H; n=11	202c R=Cl; n=9	202d R=Cl; n=11
$N(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$	0,87; t J 6,8 Hz	0,87; t J 6,8 Hz	0,86; t J 6,9 Hz	0,88; t J 6,7 Hz
$N\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{n-2}\text{CH}_3$	1,12-1,28; m	1,12-1,28; m	1,12-1,25; m	1,12-1,29; m
$N\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{n-2}\text{CH}_3$	1,73; quint. J 6,9 Hz	1,73; quint. J 7,0 Hz	1,73; quint. J 7,2 Hz	1,73; quint. J 6,8 Hz
$N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{n-1}\text{CH}_3$	3,98; t J 6,9 Hz	3,98; t J 7,0 Hz	3,89; t J 7,2 Hz	3,89; t J 6,8 Hz
$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	5,08; s	5,08; s	5,06; s	5,06; s
$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	7,24-7,34; m	7,24-7,32; m	7,26-7,31; m	7,25-7,31; m
H-4	6,77; s	6,77; s	6,77; s	6,77; s
H-3'	7,07; d J 1,9 Hz	7,07; d J 2,0 Hz	6,98; d J 1,7 Hz	6,98; d J 1,8 Hz
H-5'	7,05; dd J 8,2 e 1,9 Hz	7,05; dd J 7,8 e 2,0 Hz	7,18; d J 1,7 Hz	7,18; d J 1,8 Hz
H-6'	7,24-7,32; m	7,25; d J 7,8 Hz	—	—
H-3''	7,45; d J 2,1 Hz	7,45; d J 2,1 Hz	7,46; d J 2,1 Hz	7,46; d J 2,1 Hz
H-5''	7,24-7,34; m	7,24-7,32; m	7,20; dd J 8,2 e 2,1 Hz	7,20; dd J 7,9 e 2,1 Hz
H-6''	7,85; d J 8,2 Hz	7,84; d J 8,4 Hz	7,86; d J 8,2 Hz	7,86; d J 7,9 Hz

Tabela 76 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de 1-alquil-5-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**202a,b**) e 1-alquil-5-(2-benziloxi-4,6-diclorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**202c,d**).

Composto Sinal	202a R=H; n=9	202b R=H; n=11	202c R=Cl; n=9	202d R=Cl; n=11
$N(CH_2)_{n-1}CH_2CH_3$	14,1	14,1	14,1	14,1
$N(CH_2)_{n-1}CH_2CH_3$	22,6	22,6	22,6	22,7
$N(CH_2)_2CH_2(CH_2)_{n-3}CH_3$	26,4	26,4	26,4	26,4
$NCH_2CH_2(CH_2)_{n-2}CH_3$	30,2	30,3	30,2	30,0
$N(CH_2)_{n-2}CH_2CH_2CH_3$	31,8	31,9	31,8	31,9
$NCH_2(CH_2)_{n-1}CH_3$	50,1	50,1	50,0	50,0
$OCH_2C_6H_5$	70,6	70,6	70,7	70,7
C-4	108,0	108,0	108,6	108,6
C-3'	113,7	113,7	112,0	112,0
C-1'	118,9	118,9	118,5	118,5
C-5'	121,2	121,2	122,2	122,2
C-3''',5'''	126,8	128,6	128,6	128,6
C-5''	127,1	127,1	127,1	127,1
C-4'''	128,0	128,0	128,1	128,1
C-2''',6'''	128,6	126,8	126,5	126,5
C-3''	129,9	129,9	129,9	129,9
C-6''	131,16	131,16	131,2	131,2
C-1''	131,22	131,22	132,8	132,8 e 133,4
C-6'	132,4	132,4	136,3	136,3
C-2''	132,6	132,6	132,8 e 133,4	132,8 e 133,4
C-4''	133,4	133,4	132,8 e 133,4	132,8 e 133,4
C-1'''	135,8	135,8	135,39	135,4
C-4'	135,9	135,9	136,6	136,6
C-5	139,3	139,2	135,44	135,4
C-3	146,8	146,8	146,8	146,8
C-2'	156,7	156,7	158,1	158,1

Tabela 77 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de 1-alkil-5-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**202a,b**) e 1-alkil-5-(2-benziloxi-4,6-diclorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**202c,d**).

4.1.13. Caracterização de 1-alkuil-3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis e de 1-alkuil-5-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis



203a) R=H; n=9 **c)** R=Cl; n=9
b) R=H; n=11 **d)** R=Cl; n=11

204 a) R=H; n=9 **c)** R=Cl; n=9
b) R=H; n=11 **d)** R=Cl; n=11

A principal característica nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos pirazóis (**203a-d**) e (**204a-d**) (Tabelas 78-81) e que os distingue dos compostos precursores (**201a-d**) e (**202a-d**), é a ausência dos sinais correspondentes à ressonância dos prótons e dos carbonos do grupo benziloxilo, nomeadamente do sinal característico da ressonância dos prótons do grupo metileno ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) (Figuras 93 e 94). Em vez destes sinais, observa-se nos espectros de RMN de ^1H a presença de um singuleto devido à ressonância do próton do grupo 2'-hidroxilo ($2'\text{-OH}$) que nos compostos (**203a-d**) surge a $\delta_{\text{H}} = 11,06\text{-}12,00$ ppm, porque este próton se encontra ligado ao azoto N-2 em ligação de hidrogénio encontrando-se por isso muito desprotegido. Nos compostos (**204a-d**) a cadeia alquílica está ligada ao átomo de azoto mais próximo do grupo 2'-OH, e como é obvio não se estabelece nenhuma ligação por ponte de hidrogénio envolvendo o próton do grupo $2'\text{-OH}$, motivo pelo qual a ressonância do próton deste grupo surge a frequências muito inferiores, $\delta_{\text{H}} = 5,79\text{-}6,92$ ppm.

Nestes compostos (**203a-d**) e (**204a-d**) os sinais da cadeia alifática em RMN de ^1H e em RMN de ^{13}C , apresentam a mesma multiplicidade e aparecem a desvios químicos muito semelhantes aos desvios assinalados nos espectros dos compostos precursores.

Composto Sinal	203a R=H; n=9	203b R=H; n=11	203c R=Cl; n=9	203d R=Cl; n=11
$N(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$	0,87; t J 6,8 Hz	0,87; t J 6,8 Hz	0,87; t J 6,8 Hz	0,87; t J 7,0 Hz
$N\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{n-2}\text{CH}_3$	1,18-1,28; m	1,17-1,31; m	1,19-1,28; m	1,18-1,30; m
$N\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{n-2}\text{CH}_3$	1,77; quint. J 7,0 Hz	1,77; quint. J 6,9 Hz	1,79; quint. J 6,9 Hz	1,79; quint. J 6,9 Hz
$N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{n-1}\text{CH}_3$	3,92; t J 7,0 Hz	3,92; t J 6,9 Hz	3,96; t J 6,9 Hz	3,96; t J 6,9 Hz
H-4	6,57; s	6,57; s	7,18; s	7,18; s
H-3'	7,03; d J 2,1 Hz	7,02; d J 2,1 Hz	6,98; d J 2,1 Hz	6,98; d J 2,1 Hz
H-5'	6,86; dd J 8,3 e 2,1 Hz	6,85; dd J 8,4 e 2,1 Hz	7,00; d J 2,1 Hz	7,00; d J 2,1 Hz
H-6'	7,44; d J 8,3 Hz	7,44; d J 8,4 Hz	—	—
H-3''	7,56; d J 2,0 Hz	7,55; d J 2,0 Hz	7,58; d J 2,0 Hz	7,58; d J 2,0 Hz
H-5''	7,37; d J 8,3 e 2,0 Hz	7,36; dd J 8,3 e 2,0 Hz	7,39; dd J 8,2 e 2,0 Hz	7,39; dd J 8,2 e 2,0 Hz
H-6''	7,28; d J 8,3 Hz	7,28; d J 8,3 Hz	7,33; d J 8,2 Hz	7,33; d J 8,2 Hz
2'-OH	11,07; s	11,06; s	11,98; s	12,00; s largo

Tabela 78 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de 1-alkil-3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis (**203a,b**) e 1-alkil-3-(4,6-dicloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis (**203c,d**).

Sinal \ Composto	203a R=H; n=9	203b R=H; n=11	203c R=Cl; n=9	203d R=Cl; n=11
$N(CH_2)_{n-1}CH_2CH_3$	14,1	14,1	14,1	14,1
$N(CH_2)_{n-1}CH_2CH_3$	22,6	22,6	22,6	22,7
$N(CH_2)_2CH_2(CH_2)_{n-3}CH_3$	26,3	26,3	26,3	26,4
$N(CH_2)_{n-2}CH_2CH_2CH_3$	31,8	31,9	31,8	31,9
$NCH_2(CH_2)_{n-1}CH_3$	49,7	49,6	49,8	49,8
C-4	103,5	103,5	109,9	109,0
C-1'	115,2	115,2	114,5	114,5
C-3'	117,2	117,2	116,2	116,2
C-5'	119,5	119,5	121,5	121,5
C-6''	126,9	126,9	132,8	132,9
C-5''	127,4	127,4	127,4	127,5
C-1''	127,7	127,7	127,6	127,6
C-3''	130,0	129,9	130,0	130,0
C-6'	132,7	132,7	132,6	132,7
C-4'	134,1	134,1	133,6	133,6
C-2''	135,1	135,1	135,2	135,2
C-4''	136,3	136,3	136,5	136,5
C-5	140,1	140,1	139,6	139,6
C-3	149,7	149,7	146,8	146,9
C-2'	156,7	156,6	158,2	158,3

Tabela 79 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de 1-alkil-3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**203a,b**) e 1-alkil-3-(4,6-dicloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**203c,d**).

Sinal \ Composto	204a R=H; n=9	204b R=H; n=11	204c R=Cl; n=9	204d R=Cl; n=11
$N(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$	0,87; t J 6,8 Hz	0,87; t J 6,8 Hz	0,88; t J 6,8 Hz	0,88; t J 6,7 Hz
$N\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{n-2}\text{CH}_3$	1,19-1,29; m	1,14-1,29; m	1,18-1,28; m	1,16-1,29; m
$N\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{n-2}\text{CH}_3$	1,78; quint. J 7,2 Hz	1,73; quint. J 6,9 Hz	1,75; quint. J 6,5 Hz	1,74; quint. J 6,4 Hz
$N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{n-1}\text{CH}_3$	4,02; t J 7,2 Hz	4,01; t J 6,9 Hz	3,86-4,00; m	3,84-4,00; m
H-4	6,84; s	6,76; s	6,85; s	6,83; s
H-3'	7,04; d J 2,0 Hz	6,91; d J 1,9 Hz	6,93; d J 2,0 Hz	6,88; d J 1,9 Hz
H-5'	7,02; dd J 8,1 e 2,0 Hz	6,96; dd J 8,2 e 1,9 Hz	7,11; d J 2,0 Hz	7,10; d J 1,9 Hz
H-6'	7,17; d J 8,1 Hz	7,15; d J 8,2 Hz	—	—
H-3''	7,47; d J 2,1 Hz	7,45; d J 2,1 Hz	7,47; d J 2,1 Hz	7,46; d J 2,2 Hz
H-5''	7,30; dd J 8,4 e 2,1 Hz	7,25; dd J 8,4 e 2,1 Hz	7,29; dd J 8,5 e 2,1 Hz	7,28; dd J 8,5 e 2,2 Hz
H-6''	7,83; d J 8,4 Hz	7,74; d J 8,4 Hz	7,84; d J 8,5 Hz	7,81; d J 8,5 Hz
2'-OH	5,79; s largo	—*	6,91; s largo	6,92; s largo

Tabela 80 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de 1-alkil-5-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**204a,b**) e 1-alkil-5-(4,6-dicloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**204c,d**).

* Não se observa o sinal correspondente à ressonância deste próton.

Composto Sinal	204a R=H; n=9	204b R=H; n=11	204c R=Cl; n=9	204d R=Cl; n=11
$N(CH_2)_{n-1}CH_2CH_3$	14,1	14,1	14,1	14,1
$N(CH_2)_{n-1}CH_2CH_3$	22,6	22,7	22,6	22,7
$N(CH_2)_2CH_2(CH_2)_{n-3}CH_3$	26,4	26,4	26,4	26,4
$NCH_2CH_2(CH_2)_{n-2}CH_3$	—*	—*	30,0	30,0
$N(CH_2)_{n-2}CH_2CH_2CH_3$	31,8	31,9	31,8	31,9
$NCH_2(CH_2)_{n-1}CH_3$	49,8	49,9	50,1	50,1
C-4	107,8	107,9	108,7	108,8
C-1'	115,3	115,6	115,1	115,1
C-3'	116,6	116,5	115,0	114,9
C-5'	121,0	120,7	121,7	121,6
C-5''	127,3	127,2	127,2	127,2
C-3''	130,1	130,0	130,1	130,1
C-1''	130,4	130,4	130,3	130,2
C-6''	131,2	131,2	131,1	131,2
C-6'	131,4	131,7	134,0	134,3
C-2''	132,7	132,8	132,7	132,8
C-4''	134,0	134,1	133,9	134,1
C-4'	136,4	136,2	135,7	135,7
C-5	137,1	138,5	136,7	136,7
C-3	147,7	147,5	147,7	147,7
C-2'	154,3	154,6	155,8	155,9

Tabela 81 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de 1-alquil-5-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**204a,b**) e 1-alquil-5-(4,6-dicloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**204c,d**).

* Não foi possível atribuir inequivocamente o desvio deste carbono pelo facto de não se encontrar bem evidenciado no espectro de RMN de ^{13}C , não tendo sido possível identificá-lo através das conectividades $^1H/^{13}C$ nos espectros de HSQC e/ou HMBC.

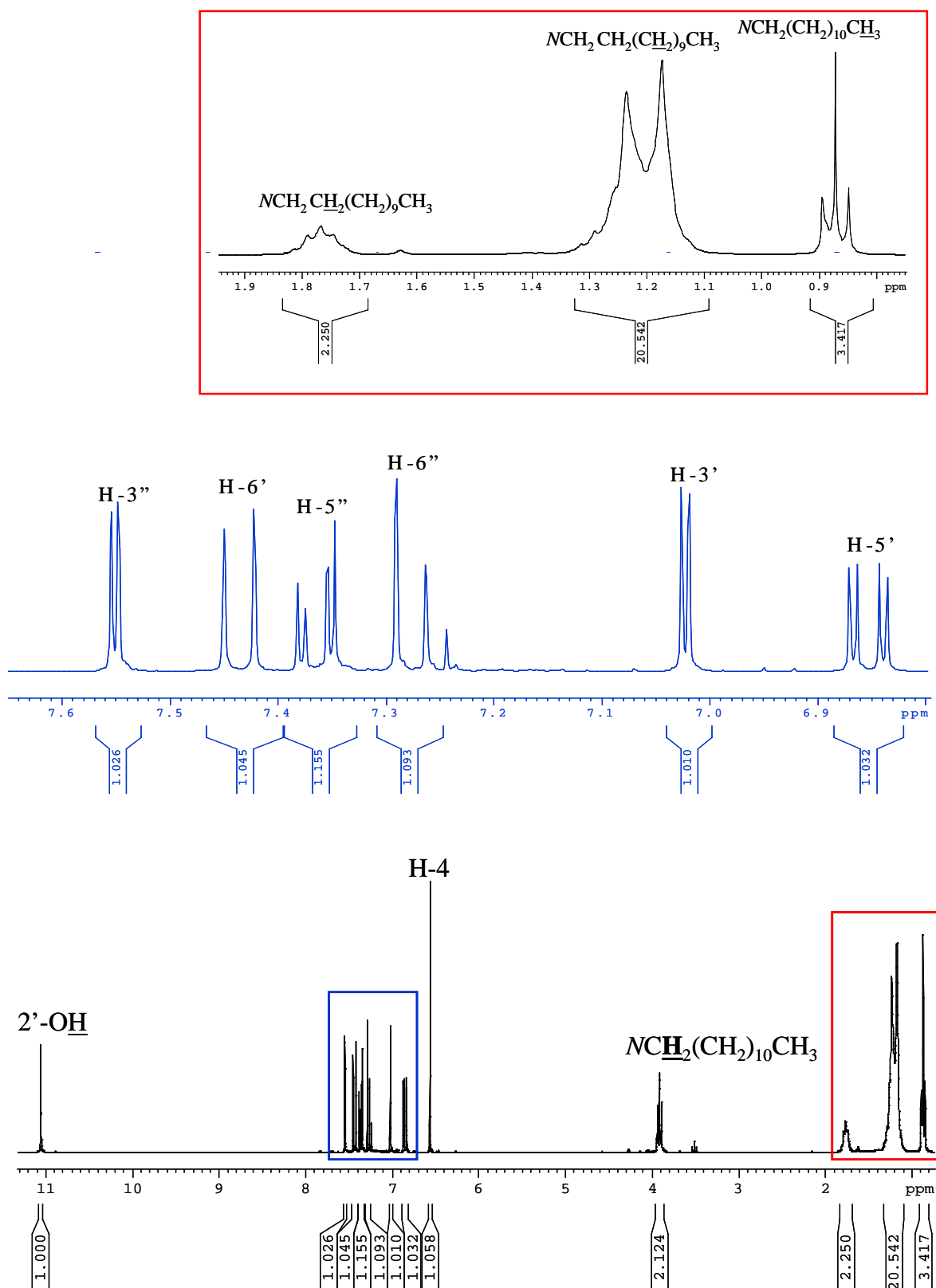


Figura 93 – Espectro de RMN de ^1H e ampliações do 3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1-dodecil-1H-pirazol (**203b**).

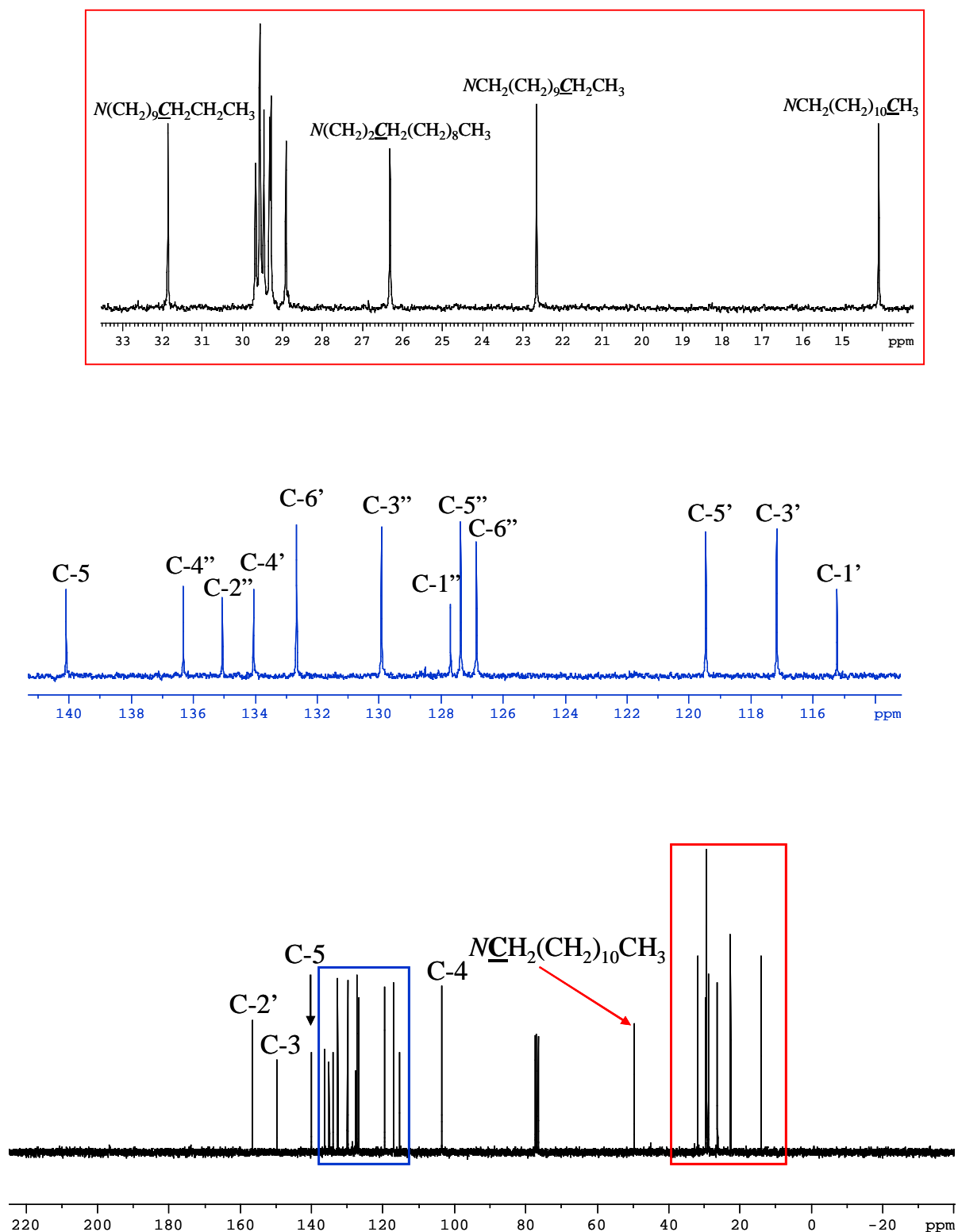
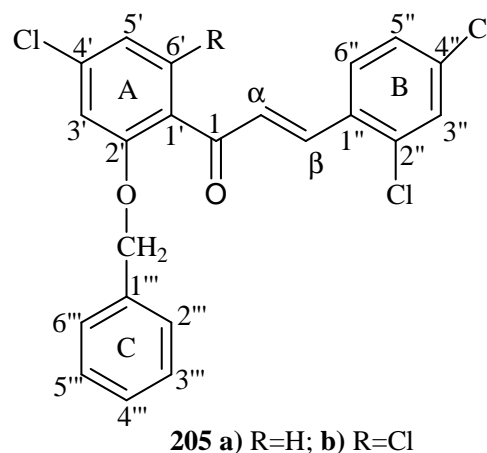


Figura 94 – Espectro de RMN de ^{13}C e ampliações do 3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1-dodecil-1H-pirazol (**203b**).

4.1.14. Caracterização de 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-2-propeno-1-onas

Na análise do espectro de RMN de ^1H das calconas (**205a,b**) [(como exemplo apresenta-se na figura 95 o espectro de RMN de ^1H da calcona (**205a**)] identificaram-se dois dupletos a $\delta = 6,86\text{--}7,41$ ppm e $\delta = 7,65\text{--}7,95$ ppm que são devidos à ressonância dos prótons H- α e H- β , respectivamente. A constante de acoplamento $J_{\text{H}\alpha\text{--H}\beta} \approx 16$ Hz indica que este sistema vinílico apresenta uma configuração *trans* e estudos anteriores^{17,18} indicam que a estrutura de compostos deste tipo é como a indicada em (**205a,b**), por ser termodinamicamente a mais estável. Outro sinal importante a salientar é o singuleto correspondente à ressonância do próton de CH_2 do grupo 2'-benziloxilo que surge a $\delta = 5,06\text{--}5,13$ ppm (**Tabela 82**).



No espectro de RMN de ^{13}C [(a figura 96 apresenta como exemplo o espectro de RMN de ^{13}C da calcona (**205a**)] destacam-se os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos C- α e C- β , respectivamente a $\delta = 129,3\text{--}129,7$ e $137,1\text{--}140,9$ ppm. A ressonância de C- β surge a maiores valores de frequência ($\delta = 137,1\text{--}140,9$ ppm) devido ao efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo. Outros carbonos típicos e importantes na caracterização das calconas (**205a,b**) são o carbono carbonílico a $\delta = 189,7\text{--}192,3$ ppm e o do CH_2 do grupo benziloxilo a $\delta = 70,9\text{--}71,2$ ppm (**Tabela 83**). A extensa conjugação na estrutura destas calconas confere-lhes planaridade e rigidez. Alguns estudos revelam que o anel A perde mais facilmente a planaridade que o anel B. Isto implica que a deslocalização de electrões entre o anel A e o grupo carbonilo seja menos extensa comparada com a deslocalização de electrões entre o anel B e o sistema α,β -insaturado, o que explica o facto dos desvios químicos dos prótons do anel B (H-3'',5'',6'') se encontrarem de um modo geral a maiores valores de frequência, ou seja estes prótons encontram-se mais desprotegidos, com excepção dos prótons H-5'' e H-6'' no derivado (**205a**) (**Tabela 82**). Os substituintes nos anéis A e B também têm efeito na planaridade destes anéis. A presença do substituinte cloro na posição 2'' do anel B provoca um grande desvio no ângulo da ligação C-1''-C- β ,

devido à rotação do anel de modo a minimizar os efeitos de impedimento estéreo causados pela presença deste substituinte volumoso.

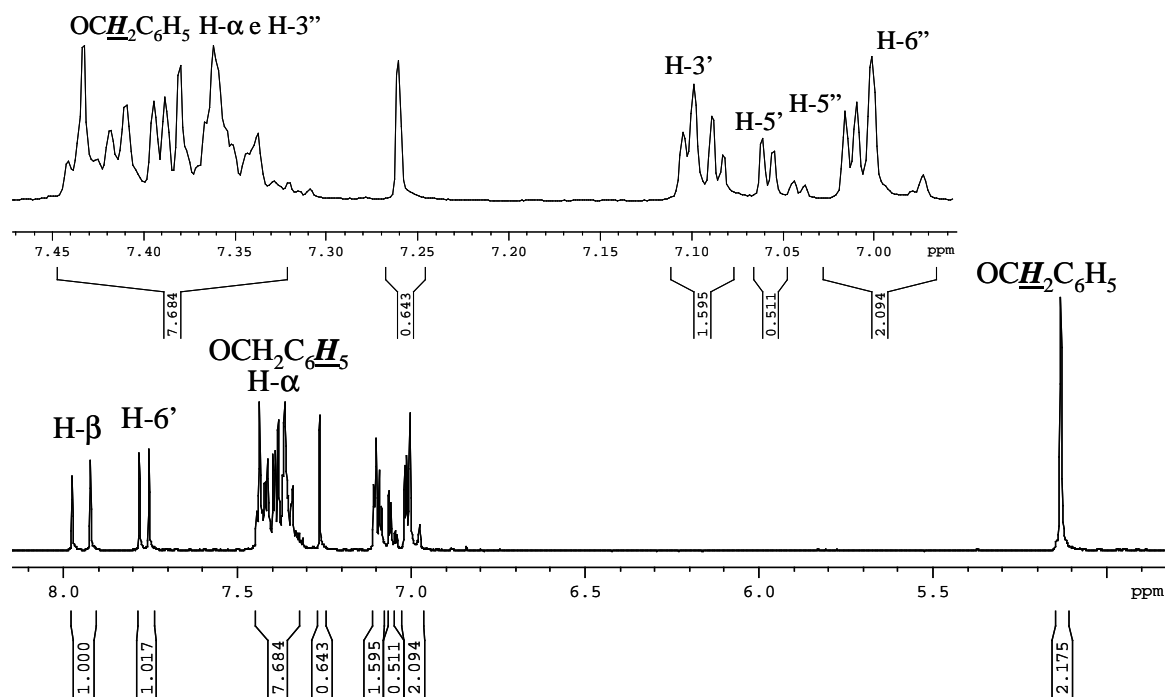


Figura 95 – Espectro de RMN de ^1H da 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-2-propeno-1-ona (**205a**).

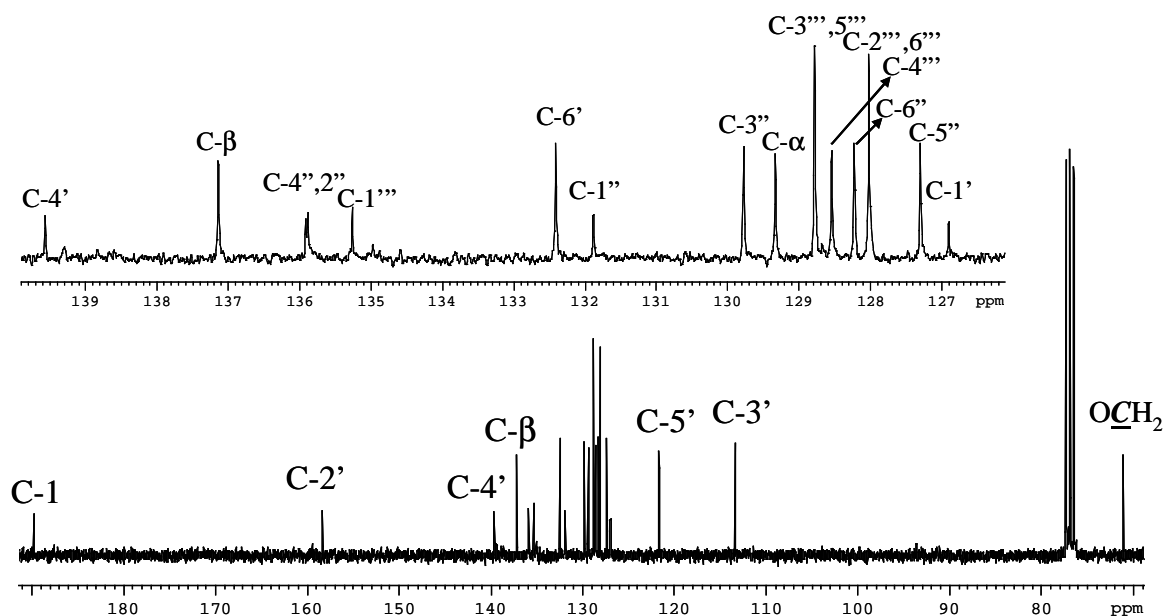


Figura 96 – Espectro de RMN de ^{13}C da 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-2-propeno-1-ona (**205a**).

Composto Sinal	205a R=H	205b R=Cl
H- α	7,41; d <i>J</i> 15,8 Hz	6,86; d <i>J</i> 16,2 Hz
H- β	7,95; d <i>J</i> 15,8 Hz	7,65; d <i>J</i> 16,2 Hz
H-3'	7,10; d <i>J</i> 1,8 Hz	7,09; d <i>J</i> 1,6 Hz
H-5'	7,07; dd <i>J</i> 8,2 e 1,8 Hz	6,93; d <i>J</i> 1,6 Hz
H-6'	7,76; d <i>J</i> 8,2 Hz	—
OCH ₂ C ₆ H ₅	5,13; s	5,06; s
OCH ₂ C ₆ H ₅	7,31-7,44 Hz; m	7,25-7,37 Hz; m
H-3''	7,39; d <i>J</i> 1,8 Hz	7,43; d <i>J</i> 2,1 Hz
H-5''	7,03; dd <i>J</i> 8,5 e 1,8 Hz	7,25-7,37 Hz; m
H-6''	6,99; d <i>J</i> 8,5 Hz	7,55; d <i>J</i> 8,5 Hz

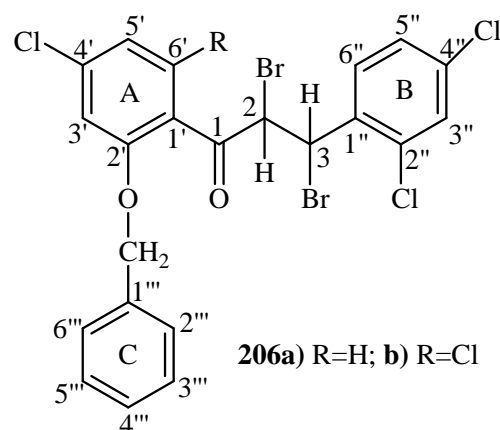
Tabela 82 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹H de 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-2-propeno-1-onas (**205a,b**).

Composto Sinal	205a R=H	205b R=Cl
OCH ₂ C ₆ H ₅	71,2	70,9
C-3'	113,3	119,9
C-5'	121,6	122,2
C-1'	126,9	127,1
C-5''	127,3	127,6
C-2''',6'''	128,0	127,0
C-6''	128,2	128,57
C-4'''	128,6	128,2
C-3''',5'''	128,8	128,62
C- α	129,3	129,7
C-3''	129,8	130,0
C-1''	131,9	131,1
C-6'	132,4	132,3
C-1'''	135,3	135,2
C-2''	135,89	135,7
C-4''	135,92	136,9
C- β	137,1	140,9
C-4'	139,6	136,2
C-2'	158,3	156,9
C-1	189,7	192,3

Tabela 83 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹³C de 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-2-propeno-1-onas (**205a,b**).

4.1.15. Caracterização de 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-2,3-dibromo-3-(2,4-diclorofenil)propano-1-onas

Da análise do espectro de RMN de ¹H das calconas dibromadas (**206a,b**) é importante destacar a presença de dois dupletos a δ = 6,08-6,32 ppm e 5,82-5,95 ppm, correspondentes às ressonâncias dos prótons H-2 e H-3, respectivamente. A constante de acoplamento



$J_{H\alpha-H\beta} \approx 12$ Hz indica uma orientação *trans* diaxial destes prótons e simultaneamente confirma a adição antiestérea de bromo ao sistema vinílico das calconas (**205a,b**) como se previa teoricamente. O desvio químico do próton H-2 encontra-se a maiores valores de frequência do que o desvio do próton H-3 devido ao efeito sacador do grupo carbonilo. Comparando os desvios químicos dos prótons H- α e H- β de (**205**) com os desvios químicos dos prótons H-2 e H-3, verifica-se que estes prótons estão mais protegidos. Estes prótons passam a estar ligados a carbonos sp^3 nas estruturas (**206**) e não estão sujeitos ao efeito desprotector da ligação dupla. O facto de deixar de existir conjugação entre o grupo carbonilo e os prótons H- α e H- β provoca um desvio das ressonâncias dos prótons do anel A e também do anel B para frequências mais elevadas (**Tabela 84**). A figura 97 apresenta como exemplo o espectro de RMN de 1H da 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-2,3-dibromo-3-(2,4-diclorofenil)propano-1-ona (**206a**).

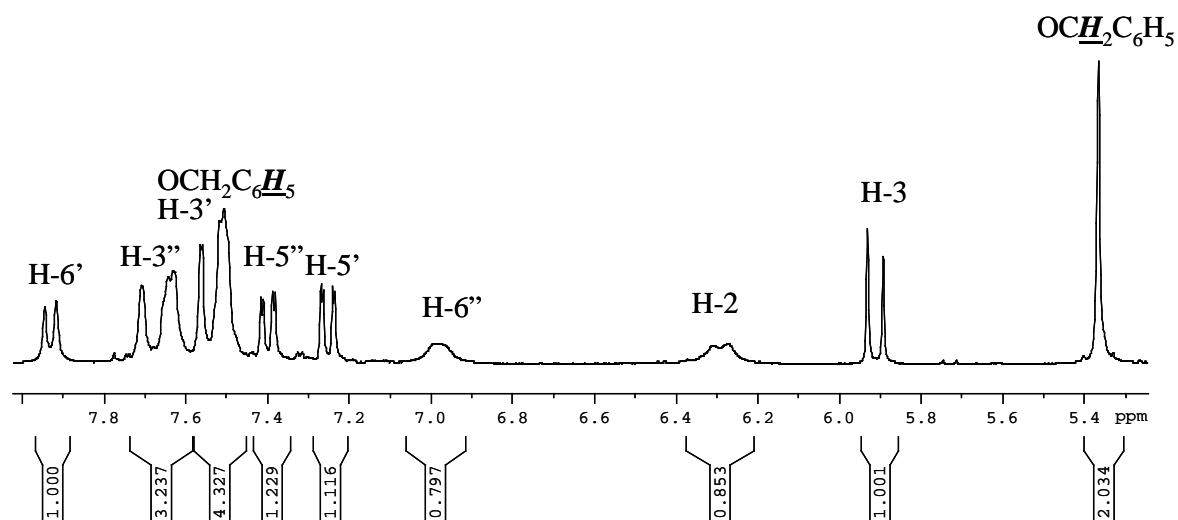


Figura 97 – Espectro de RMN de 1H da 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-2,3-dibromo-3-(2,4-diclorofenil)propano-1-ona (**206a**).

Nos espectros de RMN de ^{13}C das calconas (**206a,b**) observam-se três sinais na zona alifática que correspondem:

- à ressonância do carbono C-3 a $\delta = 40,3-43,5$ ppm;
- à ressonância do carbono C-2 a $\delta = 49,3 - 51,2$ ppm. Este carbono está mais desprotegido do que C-3 devido ao efeito desprotector do grupo carbonilo;

➤ à ressonância do carbono do metileno do grupo 2'-benziloxilo ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) a $\delta = 70,6 - 71,4$ ppm.

O sinal devido à ressonância do carbono do grupo carbonilo a $\delta = 189,6-190,0$ ppm também é característico destes compostos (**206a,b**). Os restantes sinais, correspondentes às ressonâncias dos carbonos dos anéis A e B e do anel do grupo benziloxilo (**Tabela 85**), aparecem a valores de frequência não muito diferentes dos valores a que estes carbonos foram assinalados no caso das calconas (**205a,b**). A figura 98 apresenta o espectro de RMN de ^{13}C da calcona (**206a**).

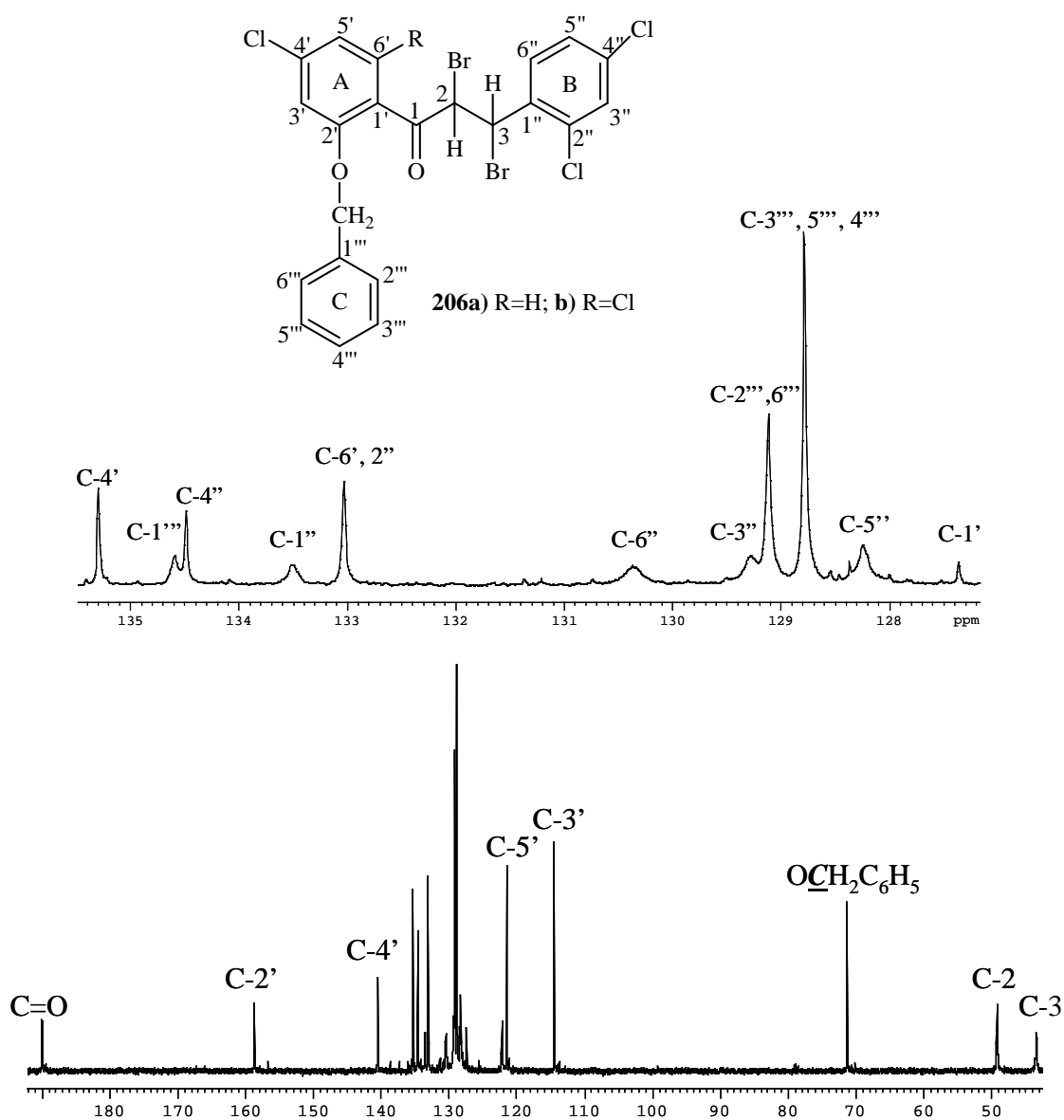


Figura 98 – Espectro de RMN de ^{13}C da 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-2,3-dibromo-3-(2,4-diclorofenil)propano-1-ona (**206a**).

Composto Sinal	206a R=H	206b R=Cl
H-2	6,32; d <i>J</i> 11,5 Hz	6,08; d <i>J</i> 11,0 Hz
H-3	5,95; d <i>J</i> 11,5 Hz	5,82; d <i>J</i> 11,0 Hz
H-3'	7,54; d <i>J</i> 1,9 Hz	7,33; d <i>J</i> 1,5 Hz
H-5'	7,24; dd <i>J</i> 8,4 e 1,9 Hz	7,24; d <i>J</i> 1,5 Hz
H-6'	7,92; d <i>J</i> 8,4 Hz	—
OCH ₂ C ₆ H ₅	5,38; s	5,23; s
OCH ₂ C ₆ H ₅	7,51-7,64 Hz; m	7,35-7,44 Hz; m 7,54-7,58 Hz; m
H-3''	7,65; d <i>J</i> 2,0 Hz	7,64; d <i>J</i> 1,5 Hz
H-5''	7,35; dd <i>J</i> 8,1 e 2,0 Hz	7,51; dd <i>J</i> 9,0 e 1,5 Hz
H-6''	7,10; d <i>J</i> 8,1 Hz	7,54-7,58; m

Tabela 84 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹H de 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-2,3-dibromo-3-(2,4-diclorofenil)propano-1-onas (**206a,b**).

Composto Sinal	206a R=H	206b R=Cl
C-3	43,5	40,3
C-2	49,3	51,2
OCH ₂ C ₆ H ₅	71,4	70,6
C-3'	114,4	112,7
C-5'	121,4	121,2
C-1'	122,1	123,7
C-5''	128,2	128,2
C-4'''	128,8	128,5
C-3''',5'''	128,8	128,6
C-2''',6'''	129,1	127,7
C-3''	129,3	128,7
C-6''	130,4	129,5
C-6'	133,0	135,8
C-2''	133,0	133,6
C-1''	133,5	134,4
C-4''	134,5	135,8
C-1'''	135,3	135,0
C-4'	140,5	137,4
C-2'	158,7	155,9
C-1	190,0	189,6

Tabela 85 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹³C de 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-2,3-dibromo-3-(2,4-diclorofenil)propano-1-onas (**206a,b**).

4.2. Caracterização por Espectrometria de massa

Neste ponto será discutida a caracterização por espectrometria dos 1-alkil-3(5)-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis pretendidos e dos compostos precursores. Em relação aos pirazóis apresentam-se os espectros de massa obtidos e as vias de fragmentação propostas para estes compostos. Relativamente aos compostos precursores, por serem em maior número, serão apresentadas apenas as vias de fragmentação propostas para estes compostos.

Uma característica comum a todos os espectros de massa, tanto dos pirazóis como dos precursores, é a presença de picos característicos do padrão isotópico de compostos com átomos de cloro na sua estrutura, sendo esse padrão isotópico diferente consoante o número de átomos de cloro na estrutura do composto.

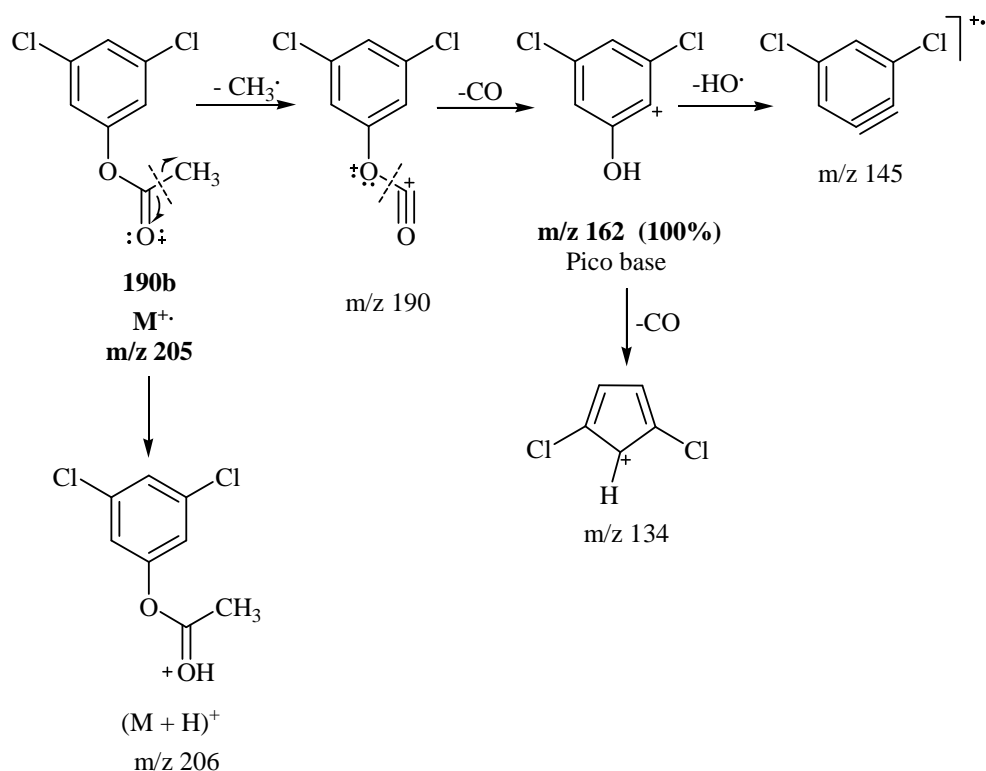
4.2.1. Caracterização de acetatos de 3-clorofenilo

Os espectros de massa de impacto electrónico dos acetatos de 3-clorofenilo (**190a,b**) apresentam o pico correspondente ao ião molecular M^+ , com baixa intensidade relativa, sendo o pico base, aquele que corresponde ao fragmento resultante da clivagem da ligação éster (**Esquema 122**). Além destes fragmentos encontram-se outros que são devidos à perda de $\cdot OH$, de $\cdot CH_3$ e ocorre também a formação do ião $(M+H)^+$. O esquema 122 ilustra as fragmentações típicas destes compostos apresentando-se como exemplo o composto (**190b**). Nos espectros de massa destes derivados (**190a,b**) observam-se os sinais típicos do padrão isotópico de um composto com um ou dois átomos de cloro na sua estrutura.

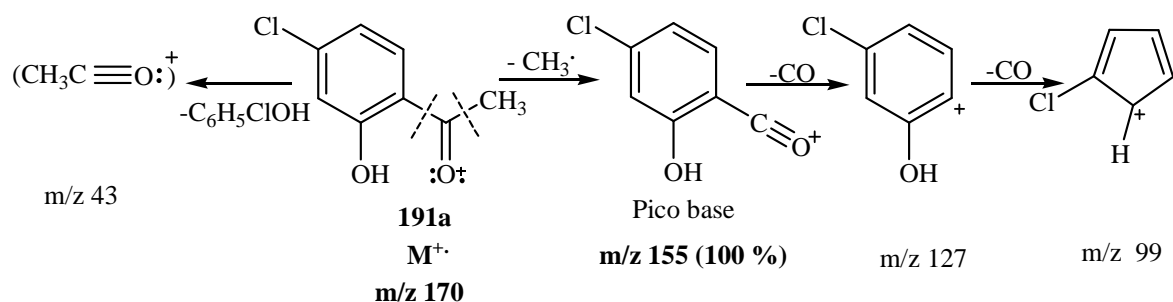
4.2.2. Caracterização de 4'-cloro-2'-hidroxiacetofenonas

De um modo geral as acetofenonas, em termos de estudos de espectrometria de massa, são incluídas no grupo das cetonas. Os dados da literatura indicam que geralmente ocorre a perda do radical $CH_3\cdot$ seguida da perda de CO, no entanto para compostos do tipo $C_6H_5COR^+$, com substituintes no grupo fenilo, ocorre a perda do ião RCO^+ .¹⁹ No esquema 123 está representada a fragmentação da acetofenona (**191a**). Verifica-se pela análise do espectro que o pico base corresponde ao fragmento $(M-CH_3)^+$. Verifica-se também que

ocorre a fragmentação do tipo α das duas ligações em posição α em relação ao grupo carbonilo originando os fragmentos a m/z 43 e a m/z 155. Portanto, num caso geral $Y-C_6H_4COR^+$, pode ocorrer a perda de dois iões acilo, $Y-C_6H_4CO^+$ e RCO^+ . No caso da acetofenona (**191b**) observa-se o fragmento $(M-Cl)^+$ a m/z 169 com fraca intensidade relativa (3%). Tal como nos espectros dos acetatos de 3-clorofenilo (**190a,b**), também nos espectros das acetofenonas (**191a,b**) se observam os sinais típicos do padrão isotópico de um composto com um ou dois átomos de cloro na sua estrutura.



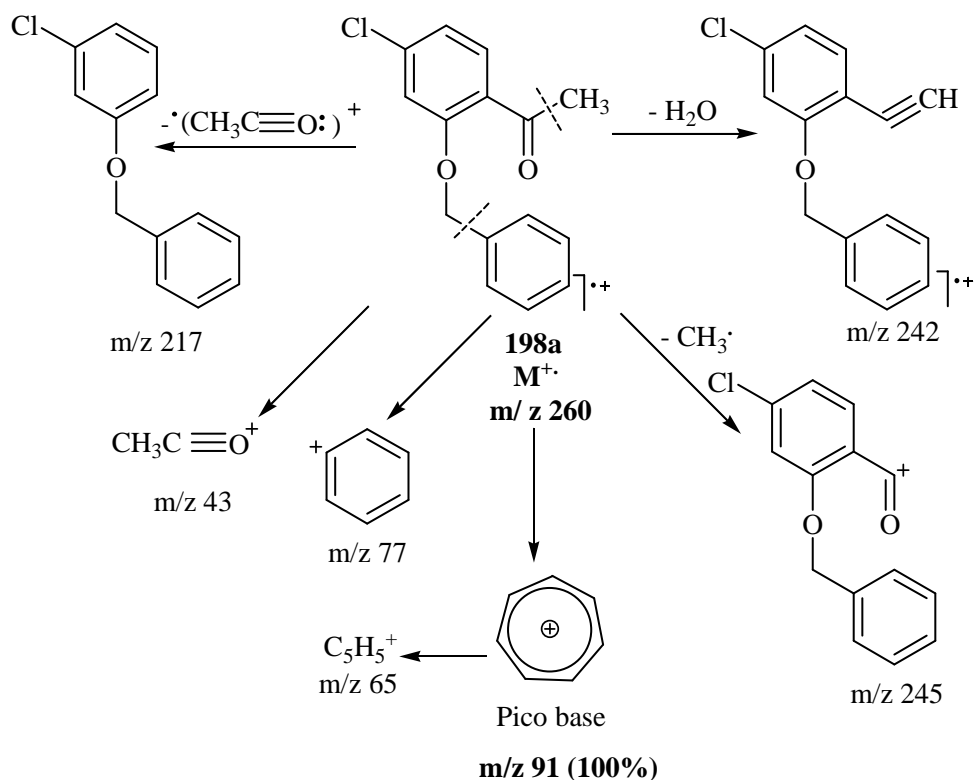
Esquema 122



Esquema 123

4.2.3. Caracterização de 2'-benziloxi-4'-cloroacetofenonas

Os espectros de massa das 2'-benziloxiacetofenonas (**198a,b**), derivadas das acetofenonas (**191a,b**), apresentam vias de fragmentação semelhantes às destas acetofenonas, variando somente os valores da razão m/z , devido à presença do grupo benziloxilo. Observam-se os sinais típicos do padrão isotópico de um composto com um ou dois átomos de cloro na sua estrutura. A presença de poucos fragmentos no espectro de massa indica-nos que estes compostos são estáveis. Como exemplo apresentamos a via de fragmentação proposta para a acetofenona (**198a**) (**Esquema 124**). O espectro de massa desta acetofenona apresenta o íon molecular M^+ (m/z 260) com baixa intensidade relativa (14%). O pico correspondente à perda do radical metilo $(M-CH_3)^+$ (m/z 245) também não apresenta intensidade significativa (2%). O pico correspondente ao fragmento $(M-43)^+$ (m/z 217) também está presente, o que indica a ocorrência da perda de um fragmento acetilo sendo esta clivagem bastante característica deste tipo de cetonas. O espectro de massa da acetofenona (**198a**) apresenta o pico base a m/z 91, que é correspondente ao íon tropílio $(C_7H_7)^+$, cuja ocorrência é muito comum em compostos contendo grupos benzilo ou anéis aromáticos com grupos metilo como substituintes.²⁰ Destacamos ainda o pico correspondente ao fragmento $(M-18)^+$ a m/z 242, que indica a perda de H_2O e o pico correspondente ao fragmento de m/z 65 que deve corresponder ao íon $C_5H_5^+$. Este íon pode formar-se a partir do íon tropílio $C_7H_7^+$ como consequência da perda de C_2H_2 . A perda do cátion fenilo $(C_6H_5)^+$ resultante da clivagem do grupo benziloxilo origina o íon a m/z 77. O espectro de massa da acetofenona (**198b**) apresenta o mesmo tipo de fragmentos e com intensidades semelhantes aos da acetofenona (**198a**), variando apenas os valores da razão m/z de acordo com o seu modelo de substituição. Também no caso da acetofenona (**198b**), o pico base é correspondente o íon tropílio a m/z 91.

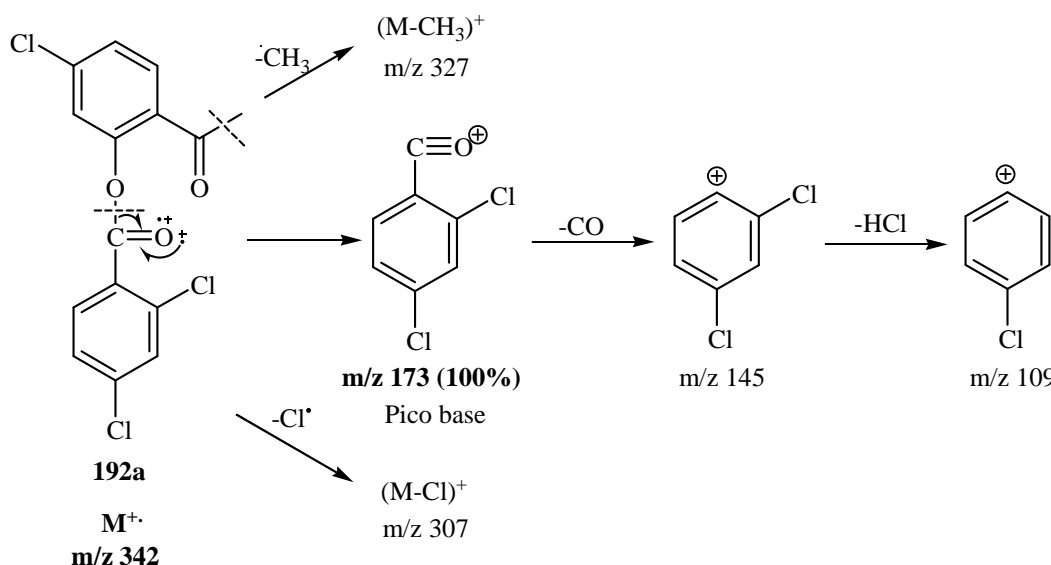


Esquema 124

4.2.4. Caracterização de 4'-cloro-2'-(2,4-diclorobenzoiloxi)acetofenonas

As 4'-cloro-2'-(2,4-diclorobenzoiloxi)acetofenonas (**192a,b**) apresentam iões moleculares com intensidades relativas muito baixas, inferiores a 20%, o que significa que os iões moleculares são pouco estáveis. No caso da acetofenona (**192a**) o ião molecular apresenta uma intensidade relativa de 2%. Esta instabilidade deve-se ao facto da ligação éster se quebrar facilmente originando um fragmento mais estável (**Esquema 125**). Assim, o espectro de massa destas acetofenonas apresenta o sinal correspondente ao ião a m/z 173 como pico base. Na análise dos espectros de massa das acetofenonas (**192a,b**) verifica-se que ocorrem fragmentações do ião correspondente ao pico base a m/z 173. Existe uma primeira fragmentação que consiste na perda de CO, correspondente ao pico a m/z 145, seguida de uma outra fragmentação, por perda de HCl. Esta fragmentação origina um ião a m/z 109. Outros fragmentos detectados nos espectros de massa das acetofenonas (**192a,b**) são o fragmento $(M-CH_3)^+$ e o fragmento $(M-Cl)^+$ mas apresentam intensidades relativas muito baixas, 4% e 2% respectivamente. Nestes espectros observam-se também sinais

típicos do padrão isotópico de compostos com três átomos de cloro (**192a**) e quatro átomos de cloro (**192b**).



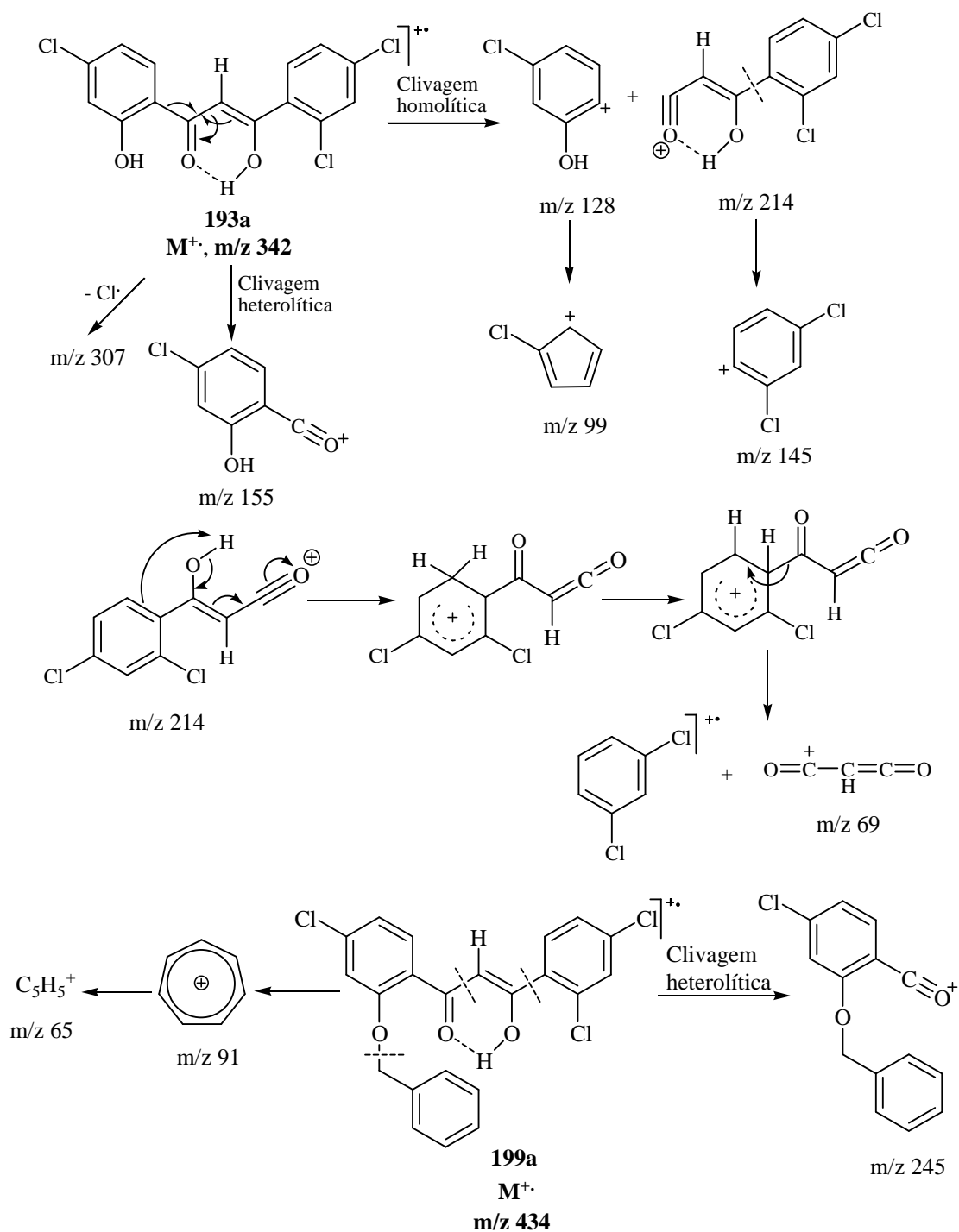
Esquema 125

4.2.5. Caracterização de 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-onas

A análise dos espectros de massa de impacto electrónico das 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-onas (**193a,b**) mostra que estes apresentam o pico correspondente ao ião molecular M^+ com baixa intensidade, o que significa que este ião não deve ser muito estável. Verificou-se que independentemente do tautómero presente, os espectros mostram sinais da ocorrência de fragmentação no centro da dicetona. O esquema 126 apresenta como exemplo a via de fragmentação proposta para a 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-ona (**193a**). O ião molecular apresentado no esquema corresponde à forma enólica, pois esta é a forma mais favorável, isto é, a mais estável porque apresenta uma deslocalização de electrões mais extensa do que a forma dicetónica.

A clivagem heterolítica a partir do ião molecular origina o pico a m/z 155, a partir do qual ocorrem outras fragmentações, que por serem semelhantes às apresentadas para as acetofenonas (**191a,b**) (ver 4.2.2), considerou-se não ser necessário repetir aqui o tipo de fragmentação. A formação do pico a m/z 69 pode ser explicada a partir do ião a m/z 214,

ocorrendo em primeiro lugar uma transferência de hidrogénio intramolecular para o substituinte fenilo. Seguidamente ocorre um rearranjo de hidrogénio, dando origem a um ião, que se fragmenta facilmente através da quebra de uma ligação simples dando origem ao ião C_3HO_2^+ a m/z 69 e ao 2,4-diclorobenzeno (**Esquema 126**).²¹ No caso da dicetona (**193b**) o pico base é o ião a m/z 173.



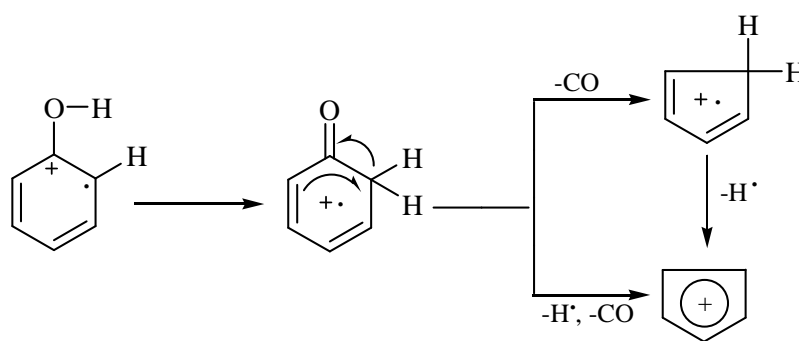
Esquema 126

Dada a semelhança entre os espectros de massa de impacto electrónico das 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-onas (**193a,b**) e o da 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-ona (**199a**), não iremos apresentar com detalhe as fragmentações deste composto. Convém no entanto referir que, no seu espectro de massa o ião molecular a m/z 434 também apresenta baixa intensidade relativa (3%) e que os fragmentos são semelhantes aos indicados para os compostos (**193a,b**) variando somente os valores da razão m/z , devido à presença do grupo benziloxilo. O pico base é o ião a m/z 173. O espectro de massa da 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-ona (**199a**) apresenta um pico a m/z 91 com intensidade de 20% que é correspondente ao ião tropílio (C_7H_7)⁺, resultante da clivagem do grupo benziloxilo. A perda de C_2H_2 a partir do ião tropílio origina o pico a m/z 65 correspondente ao ião (C_5H_5)⁺ (**Esquema 126**).

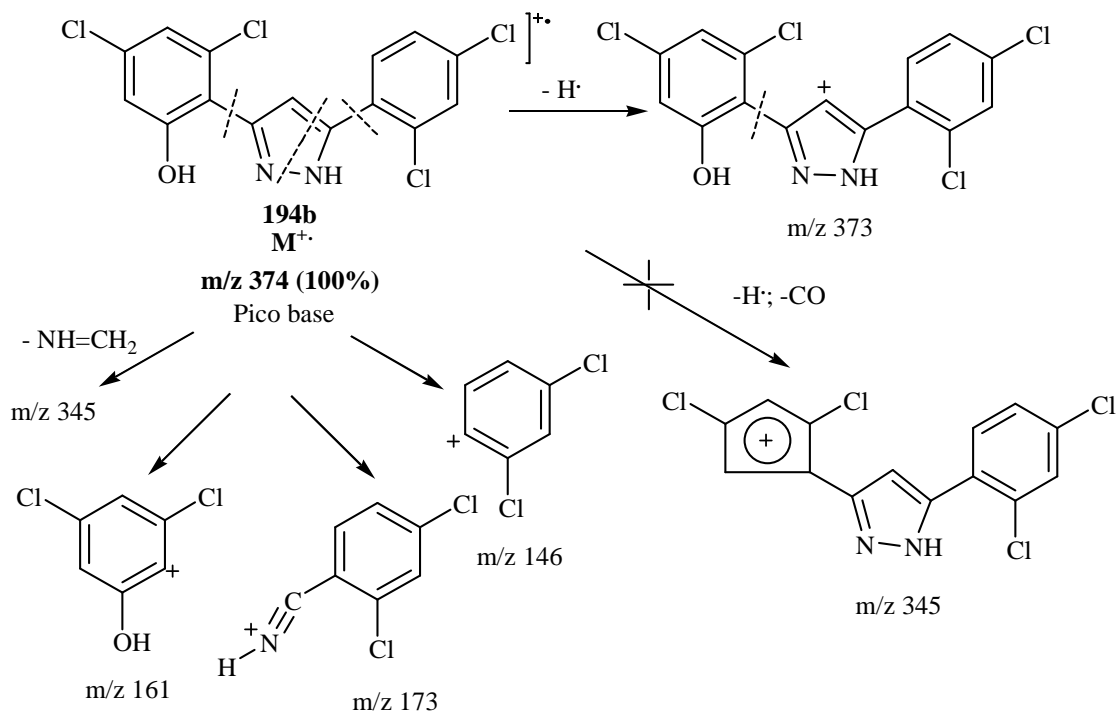
4.2.6. Caracterização de 3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis

Na literatura não se encontram muitas referências sobre a fragmentação dos pirazóis. Sabe-se, no entanto, que os pirazóis devido ao seu carácter aromático são muito estáveis nas condições em que são obtidos os espectros de massa de impacto electrónico.²² De facto, nestes pirazóis, o pico correspondente ao ião molecular apresenta uma intensidade relativa de 80% para o composto (**194a**) e no caso do composto (**194b**) o pico correspondente ao ião molecular é o pico base, o que confirma a estabilidade destes compostos. Os espectros de massa de impacto electrónico dos 3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**194a,b**) apresentam o fragmento do tipo (M-H)⁺. Esta fragmentação é muito comum em pirazóis e deve-se à perda de um dos protões do anel pirazólico.²² No caso destes pirazóis obviamente que a perda deve ser do protão de H-4 ou de NH. Outra eliminação comum em pirazóis é a de HCN, embora neste caso tenha sido detectada apenas no espectro do pirazol (**194a**). No espectro do composto (**194b**) observa-se um fragmento a m/z 173, que sugere uma fragmentação do anel pirazólico. O mesmo espectro apresenta um fragmento a m/z 345 com intensidade relativa de 3% que poderá ser devido a uma perda de $NH=CH_2$ que ocorre a partir do ião molecular e devido a um rearranjo com transferência de hidrogénio. Este fragmento pode também ser resultante de

uma perda de HCO, no entanto este tipo de fragmentação é menos provável nestes pirazóis dado que a ligação de hidrogénio que se estabelece entre o grupo 2'-hidroxilo e o N-2, impede o rearranjo de hidrogénio favorável a esta fragmentação (**Esquema 127**). Observam-se ainda os fragmentos resultantes das clivagens das ligações entre C-3 - C-1' e C-5 - C-1'' dando origem ao fragmento a m/z 161 e a m/z 146, respectivamente (**Esquema 128**).



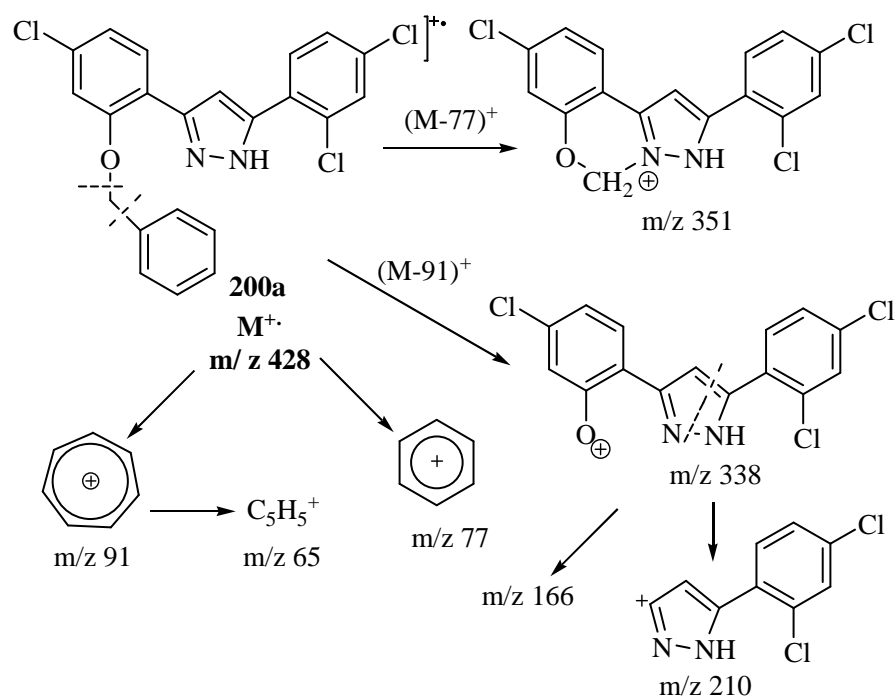
Esquema 127



Esquema 128

4.2.7. Caracterização de 3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis

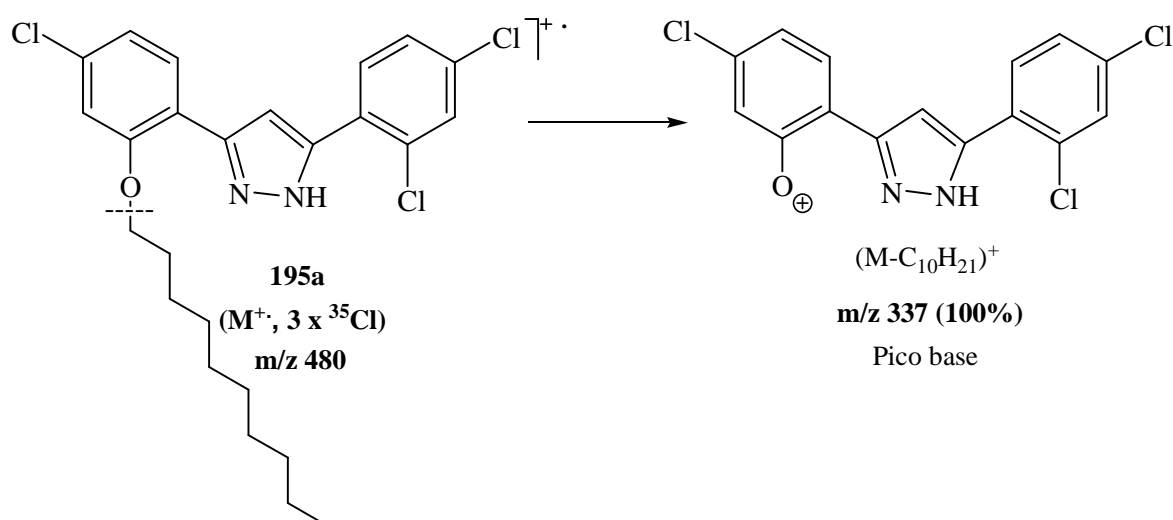
Os espectros de massa de impacto electrónico dos 3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis (**200a,b**) apresentam poucos fragmentos e o ião molecular tem uma intensidade relativa entre 20 a 40%. Estes dados confirmam a estabilidade destes pirazóis nas condições em que são obtidos os espectros de massa de impacto electrónico. Os fragmentos mais significativos são muito provavelmente específicos destes pirazóis que possuem um grupo benziloxi na posição 2'. No esquema 129 são apresentadas as fragmentações típicas do composto (**200a**), não esquecendo que este composto sofre outras fragmentações que por serem semelhantes às que ocorrem nos pirazóis (**194a,b**) (ver 4.2.6) não serão novamente referidas. Assim no espectro do pirazol (**200a**), por exemplo, encontram-se fragmentos do tipo $(M-91)^+$, $(M-77)^+$ que resultam de clivagens do grupo 2'-benziloxi (**Esquema 129**). Um aspecto importante é a intensidade do pico correspondente ao ião tropílio a m/z 91 que constitui o pico base. Também se detecta o fragmento correspondente ao ião $C_6H_5^+$ (m/z 77) e o fragmento correspondente ao ião $C_5H_5^+$ (m/z 65) resultante de uma fragmentação do ião tropílio em que ocorre a perda de C_2H_2 . A quebra do anel do pirazol no ião a m/z 338 origina o ião a m/z 166.



Esquema 129

4.2.8. Caracterização de 3(5)-(4-cloro-2-deciloifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis

Os espectros de massa de impacto electrónico dos 3(5)-(4-cloro-2-deciloifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis (**195a,b**) apresentam picos correspondentes aos iões moleculares pouco intensos (inferiores a 35%). O pico base é o ião resultante da clivagem da cadeia alquílica, dando origem a um ião fragmento $(M-C_{10}H_{21})^+$, cuja estrutura e massa obviamente são iguais à do pirazol precursor. Por exemplo no espectro do composto (**195a**) o pico base é o correspondente ao ião a m/z 337 (**Esquema 130**). A partir do pico base ocorrem fragmentações típicas dos pirazóis (**194a,b**) (ver 4.2.6), que já foram referidas anteriormente. Os outros iões fragmento são pouco intensos e resultam de clivagens da cadeia alquílica originando fragmentos do tipo $(M-C_nH_{2n+1})^+$.



Esquema 130

4.2.9. Caracterização de 3-(4-cloro-2-deciloifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1H-pirazóis e de 5-(4-cloro-2-deciloifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1H-pirazóis

Em espectrometria de massa de impacto electrónico, os pirazóis (**196a,b**) e (**197a,b**) apresentam picos correspondentes aos iões moleculares com uma intensidade relativa superior a 40%. Estes espectros apresentam muitos picos resultantes da fragmentação das cadeias alifáticas dando origem a iões do tipo $(M-C_nH_{2n+1})^+$. A clivagem

das duas cadeias alifáticas origina um ião de massa e estrutura igual à dos pirazóis precursores (**194a,b**), cuja via de fragmentação já foi discutida.

4.2.10. Caracterização de 1-alkuil-3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis e de 1-alkuil-5-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis

A análise dos espectros de massa de impacto electrónico dos pirazóis (**201a-d**) e (**202a-d**) mostrou o mesmo tipo de fragmentações encontradas nos 3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**200a,b**) e nos 3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**194a,b**). Deste modo o tipo de fragmentações indicadas nos esquemas 128 e 129 também se aplica a estes pirazóis *N*-alquilados. De um modo geral, nos pirazóis (**201a-d**) e (**202a-d**) o pico base é o ião a m/z 91, à semelhança do que se verificava nos espectros dos pirazóis (**200a,b**). O ião molecular é geralmente intenso, o que confirma a estabilidade destes pirazóis.

Nos espectros dos compostos (**201a-d**) e (**202a-d**) observam-se picos correspondentes a fragmentos do tipo $(M-C_nH_{2n+1})^+$, que sugerem a ocorrência de clivagens em diferentes posições da cadeia alquílica.²³

4.2.11. Caracterização de 1-alkuil-3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis e de 1-alkuil-5-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis

Nos espectros de massa de impacto electrónico dos pirazóis (**203a-d**) e (**204a-d**), o pico correspondente ao ião molecular não é o pico base, mas em alguns casos apresenta uma intensidade relativa significativa. Na maioria dos casos o pico base é o correspondente ao ião resultante da clivagem da cadeia alquílica entre os carbonos C-1 e C-2 dando origem ao correspondente pirazol *N*-metilado (**Esquema 131**). A perda de 14 unidades de massa a partir do pico base sugere a clivagem do metilo ligado ao átomo de azoto, dando origem ao pirazol com o NH livre. O tipo de fragmentações apresentado por estes pirazóis já foi referido anteriormente. Observam-se outros picos alguns deles com intensidade considerável, que correspondem a iões fragmento do tipo $(M-C_nH_{2n+1})^+$, resultantes de clivagens da cadeia alifática (**Esquema 131**).²³ Nos pirazóis (**204a-d**) ocorre a clivagem do

grupo hidroxilo dando origem ao fragmento $(M-OH)^+$. Nos derivados (**203a-d**) esta perda não ocorre porque o grupo hidroxilo está envolvido numa ligação de hidrogénio com o átomo N-2 do anel pirazólico. As figuras 99 e 100 apresentam como exemplo o espectro de massa de impacto electrónico do pirazol (**203b**).

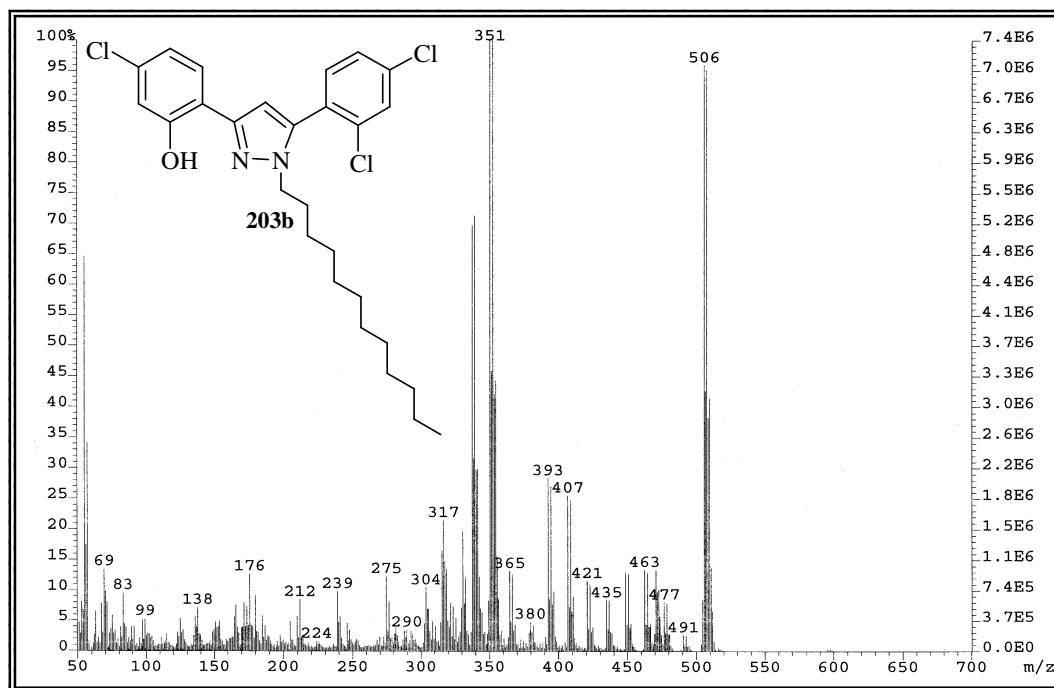


Figura 99 – Espectro de massa de impacto electrónico do 3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1-dodecil-1H-pirazol (**203b**).

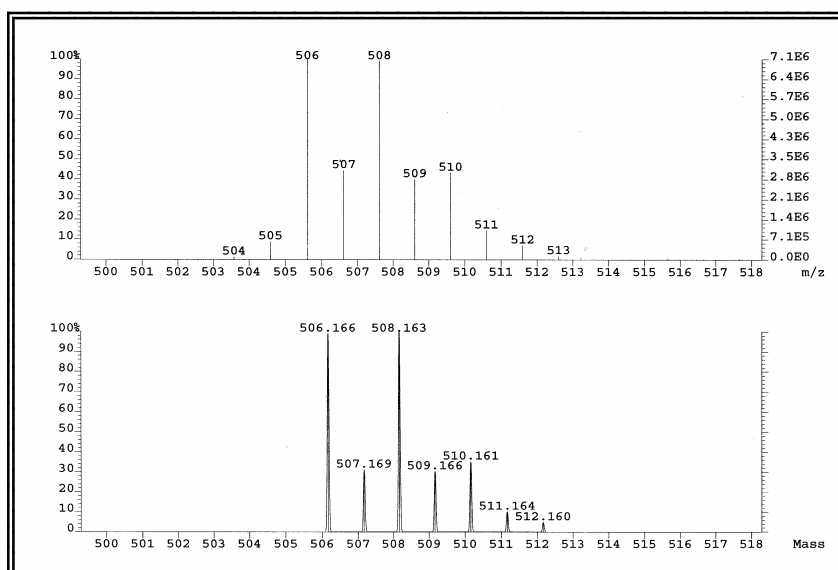
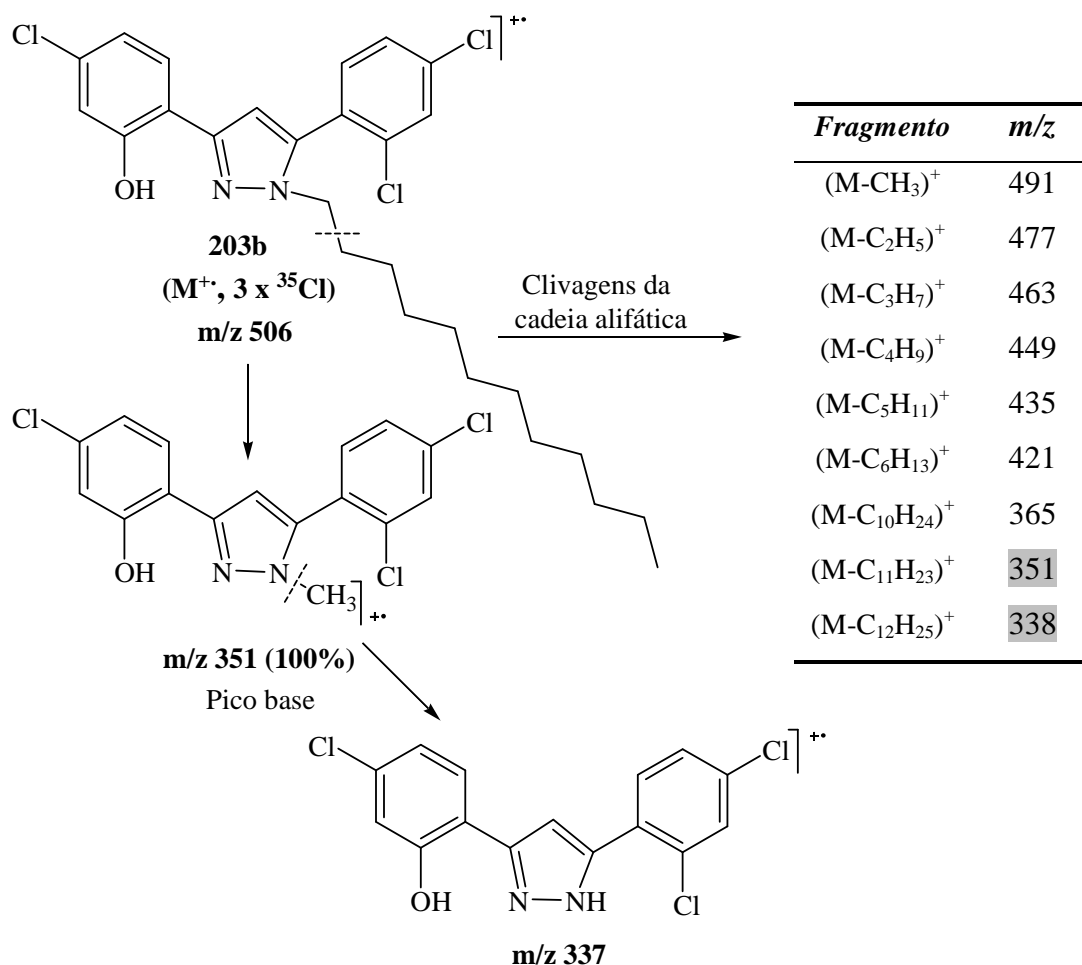


Figura 100 – Padrão istópico do espectro de massa de impacto electrónico do 3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1-dodecil-1H-pirazol (**203b**).

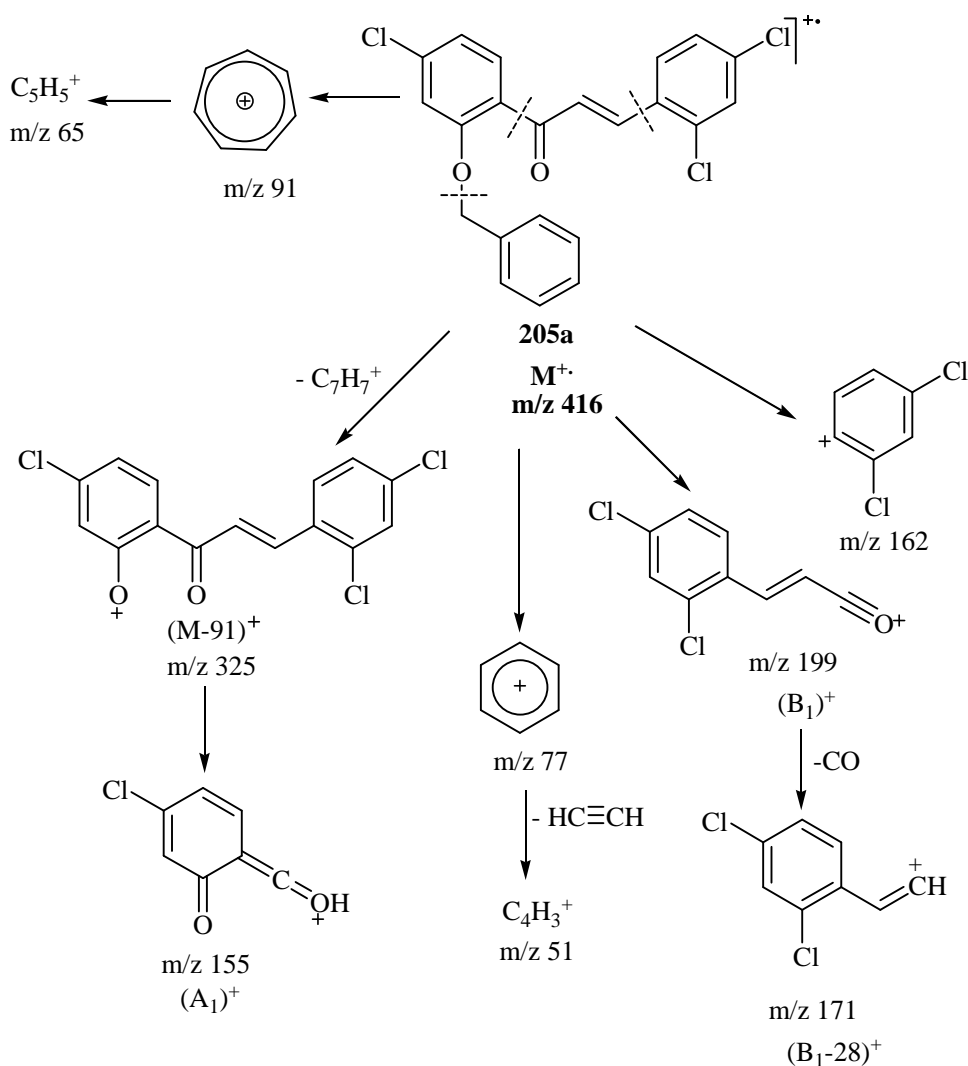


Esquema 131

4.2.12. Caracterização de 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-2-propeno-1-onas

As calconas constituem uma classe de compostos flavonóides cuja caracterização estrutural tem sido muito estudada especialmente por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) e por espectrometria de massa (EM). Por isso, existem muitos dados na literatura sobre o seu tipo de fragmentação em impacto electrónico.¹⁸ Relativamente às calconas sintetizadas neste trabalho, verifica-se que o pico correspondente ao ião molecular apresenta fraca intensidade relativa. Um sinal importante que deriva do ião molecular é o do fragmento (M-91)⁺ que surge a m/z 325 no espectro da calcona (205a) e a m/z 361 no espectro da calcona (205b). O pico a m/z 91 corresponde à formação do ião tropílio, sendo este o pico base no caso da calcona (205a)

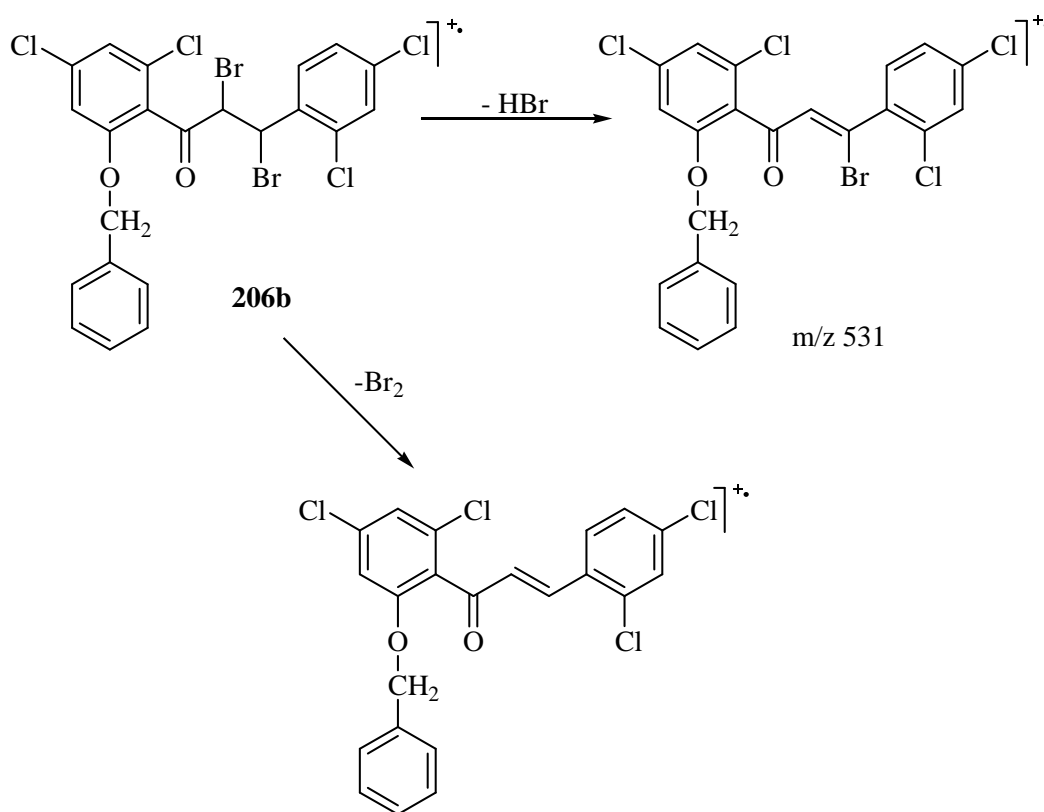
(Esquema 132). Tal como nos espectros de massa dos pirazóis benzilados (200a,b) (ver 4.2.7) também neste caso se observa o fragmento a m/z 65, que deve ter a mesma origem. Contudo, nos espectros destas calconas observam-se outros fragmentos com valores de m/z baixos, como sejam o de m/z 77 e o de m/z 51. O primeiro corresponde ao ião $C_6H_5^+$, enquanto o segundo deve resultar deste por perda de C_2H_2 e é correspondente ao ião $C_4H_3^+$. Para além destes fragmentos, observam-se nos espectros das calconas (205a,b) outros fragmentos que resultam da fissão de ligações em torno do grupo carbonilo, como sejam o $(A_1)^+$, o $(B_1)^+$ e o $(B_1-28)^+$ (Esquema 132). O valor de m/z do fragmento $(A_1)^+$ varia consoante o modelo de substituição do anel A, enquanto os fragmentos $(B_1)^+$ e $(B_1-28)^+$, dado que o modelo de substituição do anel B não se altera, têm sempre o mesmo valor de m/z .



Esquema 132

4.2.13. Caracterização de 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-2,3-dibromo-3-(2,4-diclorofenil)propano-1-onas

A instabilidade das 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-2,3-dibromo-3-(2,4-diclorofenil)propano-1-onas (**206a,b**) não permitiu a obtenção dos respectivos espectros de massa, tanto em impacto electrónico como em FAB. Nos espectros de massa que foram obtidos não se identificou o pico correspondente ao ião molecular. Por exemplo, no caso do composto (**206b**) o ião de massa mais elevada (m/z 531) corresponde à calcona obtida a partir de (**206b**), por eliminação de HBr. Este dado sugere que a instabilidade destes compostos se deve ao facto de eliminarem facilmente HBr ou mesmo Br₂ (**Esquema 133**).



Esquema 133

5. Procedimento Experimental

5.1. Solventes, sílicas e equipamento utilizados

- O tratamento dos solventes foi idêntico ao anteriormente referido, tal como o tipo de sílica das cromatografias (ver capítulo 1, página 64). Na caracterização estrutural dos compostos utilizou-se o equipamento referido anteriormente (ver capítulo 1, página 64).

No Anexo 5 (página 465) são apresentadas as estruturas dos compostos cuja caracterização estrutural é descrita neste capítulo.

5.2. Síntese dos compostos precursores de 1-alquil-3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis e de 1-alquil-5-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis

5.2.1. Síntese de acetatos de 3-clorofenilo

A uma solução do 3-clorofenol apropriado (**189a,b**) (47,4 mmol) em piridina seca (70 ml), adicionou-se cloreto de acetilo (4,04 ml; 56,8 mmol). A mistura reaccional foi deixada em agitação sob azoto e à temperatura ambiente durante 16 horas. Após este período verteu-se a mistura reaccional sobre água e gelo e acidificou-se a pH 2. Extraíu-se a fase orgânica com clorofórmio (4 x 100 ml) e esta foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna usando diclorometano como eluente. Os acetatos de 3-clorofenilo pretendidos (**190a,b**) foram obtidos sob a forma de óleos amarelados com rendimentos elevados.

Acetato de 3-clorofenilo (190a); (91%), óleo amarelo.

RMN de ¹H: δ = 2,21 (s, 3H, CH_3); 6,96 (ddd, 1H, J 8,0; 2,2 e 1,2 Hz, H-4'); 7,11 (t, 1H, J 2,2 Hz, H-2'); 7,16 (ddd, 1H, J 8,2; 2,2 e 1,2 Hz, H-6'); 7,23 (dt, 1H, J 8,0 Hz e 8,2 Hz, H-5').

RMN de ¹³C: δ = 20,4 (CH_3); 119,7 (C-4'); 121,9 (C-2'); 125,6 (C-6'); 129,8 (C-5'); 134,1 (C-3'); 150,9 (C-1'); 168,4 (C-1).

EM (IE) m/z (int. rel.): 170 (M^+ , 16); 162 (7); 149 (13); 128 [$(\text{M}-\text{CH}_3\text{CO})^+$, 100]; 119 (8); 99 (9); 85 (7); 69 (28); 57 (16).

Acetato de 3,5-diclorofenilo (190b); (97%), óleo amarelo.

RMN de ^1H (500,13 MHz): δ = 2,29 (s, 3H, CH_3); 7,05 (d, 2H, J 1,8 Hz, H-2',6'); 7,24 (t, 1H, J 1,8 Hz, H-4').

RMN de ^{13}C : δ = 20,9 (CH_3); 120,8 (C-2',6'); 126,2 (C-3',5'); 135,2 (C-4'); 151,2 (C-1'); 168,5 (C-1).

EM (IE) m/z (int. rel.): 206 $[(\text{M}+\text{H})^+, 13]$; 205 $(\text{M}^+, 6)$; 204 $[(\text{M}-\text{H})^+, 18]$; 190 $[(\text{M}-\text{CH}_3)^+, 19]$; 181 (10); 162 (100); 161 (64); 149 (62); 141 (5); 131 (24); 119 (18); 99 (23); 69 (59); 57 (48).

5.2.2. Síntese de 4'-cloro-2'-hidroxiacetofenonas

O acetato de 3-clorofenilo apropriado (**190a,b**) (26,4 mmol) foi aquecido a 150°C na presença de cloreto de alumínio (7,05 g; 52,9 mmol) durante uma hora e 15 minutos (em condições anidras). Após este período deixou-se arrefecer a mistura reaccional à temperatura ambiente e de seguida adicionou-se-lhe água e gelo, sendo esta operação por sua vez, efectuada num banho de gelo (reacção exotérmica). A fase orgânica foi extraída com clorofórmio e purificada por cromatografia em coluna de sílica usando como eluente uma mistura de diclorometano/ciclo-hexano (1:1). As 4'-cloro-2'-hidroxiacetofenonas pretendidas (**191a,b**) foram obtidas sob a forma de cristais amarelados (após secar na bomba de N_2), com rendimentos elevados. (Apesar de o composto se tornar sólido ao ser seco na bomba não se conseguiu efectuar a cristalização, o que sugere que o seu ponto de fusão deverá ser próximo da temperatura ambiente).

4'-Cloro-2'-hidroxiacetofenona (191a); (97%), óleo amarelo.

RMN de ^1H : δ = 2,56 (s, 3H, CH_3); 6,80 (dd, 1H, J 7,5 e 2,0 Hz, H-5'); 6,88 (d, 1H, J 2,0 Hz, H-3'); 7,58 (d, 1H, J 7,5 Hz, H-6'); 12,36 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 26,1 (CH_3); 117,78 (C-1'); 117,82 (C-3'); 119,1 (C-5'); 131,3 (C-6'); 141,5 (C-4'); 162,5 (C-2'); 203,4 (C-1).

EM (IE) m/z (int. rel.): 172 $[(\text{M}^+, ^{37}\text{Cl}, 15)]$; 170 $[(\text{M}^+, ^{35}\text{Cl}, 42)]$; 157 (37); 155 $[(\text{M}-\text{CH}_3)^+, 100]$; 153 (37); 128 (7); 127 (10); 119 (6); 99 (16); 83 (13); 72 (18); 57 (31).

4',6'-Dicloro-2'-hidroxiacetofenona (191b); (84%), óleo amarelo.

RMN de ^1H : δ = 2,83 (s, 3H, CH_3); 6,94 (d, 1H, J 2,2 Hz, H-3'); 6,98 (d, 1H, J 2,2 Hz, H-5'); 12,76 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 33,6 (CH_3); 117,7 (C-3'); 118,2 (C-1'); 122,4 (C-5'); 135,9 (C-4'); 140,6 (C-6'); 164,4 (C-2'); 204,4 (C-1).

EM (IE) m/z (int. rel.): 208 [$(\text{M}^+, 2 \times ^{37}\text{Cl})$, 4]; 206 [$(\text{M}^+, ^{35}\text{Cl}; ^{37}\text{Cl})$, 18]; 204 [$(\text{M}^+, 2 \times ^{35}\text{Cl})$, 28]; 193 (11); 191 (65); 189 [$(\text{M}-\text{CH}_3)^+$, 100]; 175 [$(\text{M}-\text{HCO})^+$, 15]; 173 (23); 169 [$(\text{M}-\text{Cl})^+$, 3]; 162 (3); 149 (9); 145 (4); 135 (8); 133 (12); 119 (5); 97 (9); 73 (10); 57 (13).

5.2.3. Síntese de 4'-cloro-2'-(2,4-diclorobenzoiloxi)acetofenonas

A uma solução da 4'-cloro-2'-hidroxiacetofenona apropriada (**191a,b**) (6,66 mmol) em diclorometano (60 ml), adicionaram-se ácido 2,4-diclorobenzóico (1,26 g; 6,66 mmol), *N,N*-díciclo-hexilcarbodiimida (1,37 g; 6,66 mmol) e 4-pirrolidinopiridina (98,70 mg; $6,66 \times 10^{-1}$ mmol). A mistura reaccional foi deixada sob azoto e à temperatura ambiente durante cerca de 24 horas. Após este período filtrou-se a ureia que se formou na reacção e lavou-se este sólido várias vezes com diclorometano. A fase orgânica foi concentrada no evaporador rotativo e purificada por cromatografia em coluna usando como eluente uma mistura de diclorometano/hexano (1:1). Deste modo obtiveram-se as 4'-cloro-2'-(2,4-diclorobenzoiloxi)acetofenonas pretendidas (**192a,b**), sob a forma de sólidos brancos (flocos) cristalizadas em etanol, com rendimentos elevados.

4'-Cloro-2'-(2,4-diclorobenzoiloxi)acetofenona (192a); (81%), sólido branco (cristalizado em etanol); **p.f.** 81-82°C.

RMN de ^1H : δ = 2,55 (s, 3H, CH_3); 7,29 (d, 1H, J 2,0 Hz, H-3'); 7,38 (dd, 1H, J 8,5 e 2,0 Hz, H-5'); 7,41 (dd, 1H, J 8,5 e 2,0 Hz, H-5''); 7,56 (d, 1H, J 2,0 Hz, H-3''); 7,83 (d, 1H, J 8,5 Hz, H-6'); 8,13 (d, 1H, J 8,5 Hz, H-6'').

RMN de ^{13}C : δ = 29,2 (CH_3); 124,5 (C-3'); 126,8 (C-5' e C-1''); 127,4 (C-5''); 128,9 (C-1'); 131,3 (C-3''); 131,5 (C-6'); 133,4 (C-6''); 135,8 (C-2''); 139,3 e 139,5 (C-4'' e C-4'); 149,4 (C-2'); 162,6 ($-\text{CO}_2$); 196,2 (C=O).

EM (IE) m/z (int. rel.): 344 [(M⁺, 2 x ³⁵Cl + ³⁷Cl), 2]; 342 [(M⁺, 3 x ³⁵Cl), 2]; 327 [(M-CH₃)⁺, 4]; 307 [(M-Cl)⁺, 2]; 291 (3); 265 (7); 256 (2); 248 (5); 236 (7); 219 (6); 202 (4); 190 (4); 173 (100); 145 (20); 109 (12); 77 (5); 63 (7).

Análise elementar: Calculado para (C₁₅H₉Cl₃O₃; Mr = 343,589): C 52,43; H 2,64; Encontrado: C 52,61; H 2,77%.

4',6'-Dicloro-2'-(2,4-diclorobenzoiloxi)acetofenona (192b); (98%), sólido branco (cristalizado em etanol); **p.f.** 112-113°C.

RMN de ¹H: δ = 2,55 (s, 3H, CH₃); 7,28 (d, 1H, *J* 1,8 Hz, H-3'); 7,38 (d, 1H, *J* 1,8 Hz, H-5'); 7,39 (dd, 1H, *J* 8,5 e 2,1 Hz, H-5''); 7,55 (d, 1H, *J* 2,1 Hz, H-3''); 7,92 (d, 1H, *J* 8,5 Hz, H-6'').

RMN de ¹³C: δ = 31,4 (CH₃); 122,2 (C-3'); 125,9 (C-1''); 127,5 (C-5''); 127,7 (C-5'); 131,2 (C-1'); 131,5 (C-3''); 132,9 (C-6'); 133,1 (C-6''); 135,97 (C-2'') e 135,98 (C-4'); 140,0 (C-4''); 147,4 (C-2'); 162,0 (-CO₂); 198,5 (C=O).

EM (IE) m/z (int. rel.): 380 [(M⁺, 3 x ³⁵Cl + ³⁷Cl), 1]; 378 [(M⁺, 4 x ³⁵Cl), 2]; 189 (3); 173 (100); 160 (4); 145 (21); 138 (3); 109 (13); 97 (5); 84 (2); 75 (9); 62 (4).

Análise elementar: Calculado para (C₁₅H₈Cl₄O₃; Mr = 378,030): C 47,66; H 2,13; Encontrado: C 47,81; H 2,12%.

5.2.4. Síntese de 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-onas

Método A: A uma solução da 4'-cloro-2'-(2,4-diclorobenzoiloxi)acetofenona apropriada (**192a,b**) (4,82 mmol) em DMSO (15 ml) adicionou-se hidróxido de potássio (1,35g; 24,1 mmol). A mistura foi deixada em agitação sob atmosfera de azoto e à temperatura ambiente durante meia hora, para (**192a**) e 45 minutos para (**192b**). Após este período verteu-se a mistura reaccional sobre água e gelo e acidificou-se a pH 2-3 com uma solução de ácido clorídrico a 20%. O precipitado formado foi filtrado, dissolvido em clorofórmio (200ml) e lavado com água (2 x 150 ml). Esta fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido com auxílio do evaporador rotativo. O resíduo obtido foi dissolvido em etanol a quente. Deste modo obtiveram-se as 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-onas pretendidas (**193a,b**), sob a

forma de cristais amarelos (cristalizadas em etanol a quente) com rendimentos de 68% e 37%, respectivamente.

Método B: A uma solução da 4',6'-dicloro-2'-(2,4-diclorobenzoiloxi)acetofenona (**192b**) (2,00 g; 5,29 mmol) em THF seco (100 ml), adicionou-se hidreto de sódio (0,20 g; 8,46 mmol). Refluxou-se a mistura reaccional, sob atmosfera de azoto, durante 50 minutos. Verteu-se a mistura reaccional sobre água e gelo e acidificou-se a pH 2-3 com uma solução de ácido clorídrico a 20%. O precipitado formado foi filtrado, dissolvido em clorofórmio (100ml), lavado com água e foi seco através de sulfato de sódio anidro. Removeu-se o solvente com auxílio do evaporador rotativo e o resíduo sólido obtido foi cristalizado usando uma mistura de diclorometano/ciclo-hexano. A 1-(4,6-dicloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-ona (**193b**) foi obtida sob a forma de um sólido amarelo com um rendimento de 64%.

O mesmo procedimento experimental (**Método B**) foi aplicado na síntese da 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-ona (**193a**), mas o rendimento foi muito fraco ($\approx 3\%$; tempo de reacção: 15 minutos).

1-(4-Cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-ona (193a);
(**Método A:** 68%; **Método B:** 3%), sólido amarelo (cristalizada em etanol); **p.f.** 153-154°C.

RMN de ^1H : δ = 6,74 (s, 1H, H-2); 6,90 (dd, 1H, J 8,6 e 2,0 Hz, H-5'); 7,04 (d, 1H, J 2,0 Hz, H-3'); 7,38 (dd, 1H, J 8,4 e 2,0 Hz, H-5''); 7,53 (d, 1H, J 2,0 Hz, H-3''); 7,61 (d, 1H, J 8,6 Hz, H-6'); 7,68 (d, 1H, J 8,4 Hz, H-6''); 12,13 (s, 1H, 2'-OH); 15,10 (s, 1H, 3-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 98,1 (C-2); 118,4 (C-1'); 118,9 (C-3'); 120,0 (C-5'); 127,6 (C-5''); 129,7 (C-6'); 130,8 (C-3''); 131,3 (C-6''); 132,0 (C-1''); 133,1 (C-2''); 137,6 (C-4''); 142,1 (C-4'); 163,3 (C-2'); 175,0 (C-3); 195,2 (C-1).

EM (IE) m/z (int. rel.): 348 [M^+ , 3 x ^{37}Cl], pouco intenso, mas observável]; 346 [M^+ , ^{35}Cl + 2 x ^{37}Cl], 3]; 344 [M^+ , 2 x ^{35}Cl + ^{37}Cl], 8]; 342 [M^+ , 3 x ^{35}Cl], 8]; 307 [$(\text{M}-\text{Cl})^+$, 21]; 231 (5); 214 (19); 213 (19); 197 (27); 175 (34); 173 (51); 155 (18); 145 (23); 135 (3); 126 (6); 109 (15); 99 (9); 87 (4); 69 (7); 63 (12).

EMAR (IE): Encontrado, 341,9633; Calculado para $(\text{C}_{15}\text{H}_9\text{O}_3^{35}\text{Cl}_3)$, 341,9617.

1-(4,6-Dicloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-ona (193b); (*Método A*: 37%; *Método B*: 64%), sólido amarelo (*Método A*: cristalizada em etanol; *Método B*: cristalizada em diclorometano/ciclo-hexano); **p.f.** 155-156°C (cristalizada em etanol).

RMN de ^1H : δ = 6,96 (d, 1H, J 2,0 Hz, H-3'); 7,01 (d, 1H, J 2,0 Hz, H-5'); 7,05 (s, 1H, H-2); 7,38 (dd, 1H, J 8,4 e 2,0 Hz, H-5''); 7,52 (d, 1H, J 2,0 Hz, H-3''); 7,68 (d, 1H, J 8,4 Hz, H-6''); 10,81 (s, 1H, 2'-OH); 15,53 (s, 1H, 3-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 104,4 (C-2); 117,4 (C-3'); 118,6 (C-1'); 122,7 (C-5'); 127,6 (C-5''); 130,9 (C-3''); 131,4 (C-6''); 131,8 (C-4''); 133,4 (C-2''); 133,8 (C-6'); 138,0 (C-1''); 139,6 (C-4'); 161,6 (C-2'); 177,5 (C-3); 193,0 (C-1).

EM (IE) m/z (int. rel.): 386 [(M^+ , 4 x ^{37}Cl), 0,5, pouco intenso, mas observável]; 384 [(M^+ , ^{35}Cl + 3 x ^{37}Cl), 0,5]; 382 [(M^+ , 2 x ^{35}Cl + 2 x ^{37}Cl), 1]; 380 [(M^+ , 3 x ^{35}Cl + ^{37}Cl), 6]; 378 [(M^+ , 4 x ^{35}Cl), 13]; 361 [(M-OH^+), 3]; 341 [(M-Cl^+), 90]; 325 (1); 251 (4); 231 (3); 197 (1); 189 (37); 173 (100); 162 (5); 145 (21); 123 (9); 109 (14); 97 (10); 87 (5); 75 (16); 69 (15).

EMAR (FAB⁺-LR): Encontrado, 376,9310; Calculado para ($\text{C}_{15}\text{H}_9\text{O}_3^{35}\text{Cl}_4$), 376,9306.

5.2.5. Síntese de 3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis

A uma solução da 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-ona apropriada (**193a,b**) ($5,93 \times 10^{-1}$ mmol) em metanol (50 ml) adicionou-se hidrato de hidrazina (0,07 ml; 1,48 mmol). A mistura reaccional foi colocada em agitação à temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto durante 5h e 40 min. Após este período verteu-se a mistura reaccional sobre clorofórmio (150 ml) e lavou-se esta mistura com água acidificada com uma solução de ácido clorídrico a 20% (2x150 ml). O solvente foi parcialmente removido e a fase orgânica concentrada foi purificada através de uma cromatografia em coluna de sílica usando diclorometano como eluente. Os 3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis pretendidos (**194a,b**) foram obtidos sob a forma de sólidos brancos, cristalizados numa mistura de diclorometano/ciclo-hexano a quente, com rendimentos de 40% e 68%, respectivamente.

3-(4-Cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol (194a); (40%), sólido branco (cristalizado em diclorometano/ciclo-hexano); **p.f.** 224-225°C.

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ = 6,92 (dd, 1H, J 8,4 e 1,8 Hz, H-5'); 6,99 (d, 1H, J 1,8 Hz, H-3'); 7,22 (s, 1H, H-4); 7,51 (dd, 1H, J 8,4 e 1,6 Hz, H-5''); 7,69 (d, 1H, J 1,6 Hz, H-3''); 7,74 (d, 1H, J 8,4 Hz, H-6'); 7,81 (d, 1H, J 8,4 Hz, H-6''); 12,46 (s largo, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6): δ = 104,7 (C-4); 115,8 (C-1'); 116,1 (C-3'); 119,0 (C-5'); 130,3 (C-1''); 127,5 (C-5''); 128,4 (C-6'); 129,7 (C-3''); 131,5 (C-6''); 132,0 (C-4'); 132,7 (C-2' e C-4''); 139,6 (C-3); 146,3 (C-5); 155,6 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 344 [$(\text{M}^+, 3 \times ^{37}\text{Cl})$, 3]; 342 [$(\text{M}^+, ^{35}\text{Cl} + 2 \times ^{37}\text{Cl})$, 27]; 340 [$(\text{M}^+, 2 \times ^{35}\text{Cl} + ^{37}\text{Cl})$, 80]; 338 [$(\text{M}^+, 3 \times ^{35}\text{Cl})$, 80]; 337 (14); 311 (4); 285 (3); 275 (14); 256 (31); 239 (10); 212 (14); 191 (6); 176 (17); 149 (41); 127 (9); 118 (38); 97 (15); 83 (38); 71 (52); 57 (100).

Análise elementar: Calculado para ($\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}$; Mr = 339,608): C 53,05; H 2,67; N 8,25; Encontrado: C 52,98; H 2,91; N 8,16%.

3-(4,6-Dicloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol (194b); (68%), sólido branco (cristalizado em diclorometano/ciclo-hexano); **p.f.** 270-271°C.

RMN de ^1H : δ = 6,92 (s, 1H, H-4); 6,98 (d, 1H, J 1,9 Hz, H-3'); 7,17 (d, 1H, J 1,9 Hz, H-5'); 7,52 (d, 1H, J 8,1 Hz, H-5''); 7,72 (s, 1H, H-3''); 7,87 (d, 1H, J 8,1 Hz, H-6''); 10,91 (s largo, 1H, NH); 13,19 (s largo, 1H, 2'-OH).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ = 6,96 (s, 2H, H-4,3'); 7,10 (s largo, 1H, H-5'); 7,53 (d, 1H, J 8,4 Hz, H-5''); 7,73 (s largo, 1H, H-3''); 7,88 (d, 1H, J 8,4 Hz, H-6''); 12,88 (s largo, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 107,5 (C-4); 114,4 (C-3'); 119,6 (C-1',5'); 127,5 (C-5''); 129,7 (C-3''); 131,3 (C-1'',6''); 131,6 (C-2''); 132,6 (C-4''); 133,7 (C-4'); 134,3 (C-6'); 139,9 (C-3); 148,0 (C-5); 157,6 (C-2').

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6): δ = 107,4 (C-4); 114,9 (C-3'); 116,1 (C-1'); 118,9 (C-5'); 127,6 (C-5''); 129,8 (C-3''); 131,4 (C-6''); 131,7 (C-1''); 132,7 (C-2'',4''); 133,6 (C-4'); 134,1 (C-6'); 137,3 (C-3); 144,9 (C-5); 157,0 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 380 [$(\text{M}^+, ^{35}\text{Cl} + 3 \times ^{37}\text{Cl})$, 1]; 378 [$(\text{M}^+, 2 \times ^{35}\text{Cl} + 2 \times ^{37}\text{Cl})$, 11]; 376 [$(\text{M}^+, 3 \times ^{35}\text{Cl} + ^{37}\text{Cl})$, 50]; 374 [$(\text{M}^+, 4 \times ^{35}\text{Cl})$, 100]; 373 (16); 345 (3); 309 (13); 273 (13); 246 (6); 210 (11); 174 (14); 173 (8); 161 (2); 147 (4); 138 (6); 123 (9); 109 (4); 87 (5); 73 (3); 63 (7).

Análise elementar: Calculado para (C₁₅H₈Cl₄N₂O; Mr = 374,054): C 48,17; H 2,16; N 7,49; Encontrado: C 48,30; H 2,46; N 7,38 %.

5.2.6. Síntese de 3(5)-(4-cloro-2-deciloifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis; 3-(4-cloro-2-deciloifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1H-pirazóis e 5-(4-cloro-2-deciloifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1H-pirazóis

A uma solução do 3-(4-cloro-2-hidroifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol apropriado (**194a,b**) (0,13 mmol) em acetona (20 ml), adicionou-se carbonato de potássio (0,052 g; 0,38 mmol) e 1-bromodecano (0,027 ml; 0,13 mmol). Refluxou-se a mistura reaccional, sob atmosfera de azoto durante 24 horas. Deixou-se arrefecer a mistura reaccional à temperatura ambiente, filtrou-se o carbonato de potássio e este foi lavado com acetona. Seguidamente a acetona foi removida com auxílio do evaporador rotativo e o resíduo sólido obtido foi dissolvido em clorofórmio e purificado através de cromatografia em camada fina, usando uma mistura de éter de petróleo/acetato de etilo (9:1) como eluente. Foram isolados três compostos. O de menor R_f foi identificado como sendo o 3(5)-(4-cloro-2-deciloifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol (**195a,b**), o segundo composto é o 3-(4-cloro-2-deciloifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1H-pirazol (**196a,b**) e o de maior R_f é o 5-(4-cloro-2-deciloifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1H-pirazol (**197a,b**) com rendimentos de (**195a**, 23%; **195b**, 23%; **196a**, 55%; **196b**, 26%; **197a**, 20%; **197b**, 26%).

O tempo de reacção na síntese dos derivados (**195b**), (**196b**) e (**197b**) foi de 72 horas e recuperou-se 23% do reagente de partida (**194b**).

3(5)-(4-Cloro-2-deciloifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol (195a); (23%), óleo incolor.

RMN de ¹H: δ = 0,87 [t, 3H, J 6,8 Hz, O(CH₂)₉CH₃]; 1,22–1,36 [m, 14H, N(CH₂)₂(CH₂)₇CH₃]; 1,77 [quint., 2H, J 7,0 Hz, OCH₂CH₂(CH₂)₇CH₃]; 3,99 [t, 2H, J 7,0 Hz, OCH₂(CH₂)₈CH₃]; 7,02 (d, 1H, J 1,9 Hz, H-3'); 7,04 (dd, 1H, J 7,8 e 1,9 Hz, H-5'); 7,12 (s, 1H, H-4); 7,31 (dd, 1H, J 8,4 e 2,1 Hz, H-5''); 7,49 (d, 1H, J 2,1 Hz, H-3''); 7,66 (d, 1H, J 7,8 Hz, H-6'); 7,80 (d, 1H, J 8,4 Hz, H-6'').

RMN de ¹³C: δ = 14,1 [O(CH₂)₉CH₃]; 22,7 [O(CH₂)₈CH₂CH₃]; 26,1 [O(CH₂)₂CH₂(CH₂)₆CH₃]; 29,2; 29,3; 29,47 e 29,50 [OCH₂CH₂CH₂(CH₂)₄(CH₂)₂CH₃]; 31,9

[O(CH₂)₇CH₂CH₂CH₃]; 69,4 [OCH₂(CH₂)₈CH₃]; 103,9 (C-4); 113,1 (C-3'); 116,1 (C-1'); 121,6 (C-5'); 127,3 (C-5''); 128,7 (C-6'); 130,1 (C-3''); 130,7 (C-1''); 131,2 (C-6''); 132,8 (C-2''); 134,0 (C-4''); 134,7 (C-4'); 140,9 (C-3); 148,1 (C-5); 155,8 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 484 [(M⁺, ³⁵Cl + 2 x ³⁷Cl), 0,5]; 482 [(M⁺, 2 x ³⁵Cl + ³⁷Cl), 11]; 480 [(M⁺, 3 x ³⁵Cl), 33]; 449 (10); 421 (7); 393 (10); 379 (3); 364 (8); 350 (46); 337 (100); 324 (9); 311 (6); 304 (11); 275 (12); 246 (6); 239 (12); 223 (2); 210 (2); 180 (3); 166 (12); 151 (3); 138 (4); 97 (2); 83 (6); 69 (15).

EMAR (IE): Encontrado, 478,1332; Calculado para (C₂₅H₂₉N₂O³⁵Cl₃), 478,1345.

3(5)-(4,6-Dicloro-2-deciloifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol (195b); (23%),
óleo incolor.

RMN de ¹H: δ = 0,87 [t, 3H, J 6,8 Hz, O(CH₂)₉CH₃]; 1,22–1,36 [m, 14H, O(CH₂)₂(CH₂)₇CH₃]; 1,77 [quint., 2H, J 6,9 Hz, OCH₂CH₂(CH₂)₇CH₃]; 3,99 [t, 2H, J 6,9 Hz, OCH₂(CH₂)₈CH₃]; 6,89 (d, 1H, J 2,0 Hz, H-3'); 7,15 (d, 1H, J 2,0 Hz, H-5'); 7,20 (s, 1H, H-4); 7,29 (dd, 1H, J 8,4 e 2,1 Hz, H-5''); 7,49 (d, 1H, J 2,1 Hz, H-3''); 7,78 (d, 1H, J 8,4 Hz, H-6'').

RMN de ¹³C: δ = 14,1 [O(CH₂)₉CH₃]; 22,7 [O(CH₂)₈CH₂CH₃]; 26,0 [O(CH₂)₂CH₂(CH₂)₆CH₃]; 28,9 [OCH₂CH₂(CH₂)₇CH₃]; 29,2; 29,3; 29,5 e 29,7 [O(CH₂)₃(CH₂)₄(CH₂)₂CH₃]; 31,9 [O(CH₂)₇CH₂CH₂CH₃]; 69,8 [OCH₂(CH₂)₈CH₃]; 109,1 (C-4); 111,6 (C-3'); 116,9 (C-1'); 122,7 (C-5'); 127,3 (C-5''); 130,1 (C-3''); 130,4 (C-1''); 131,2 (C-6''); 132,7 (C-2''); 134,0 (C-4''); 134,4 (C-6'); 135,1 (C-4'); 136,6 (C-3); 146,9 (C-5); 157,8 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 519 [(M⁺, ³⁵Cl + 3 x ³⁷Cl), 0,5]; 517 [(M⁺, 2 x ³⁵Cl + 2 x ³⁷Cl), 3]; 515 [(M⁺, 3 x ³⁵Cl + ³⁷Cl), 14]; 513 [(M⁺, 4 x ³⁵Cl), 28]; 512 [(M-H)⁺, 10]; 482 (9); 440 (8); 428 (10); 414 (4); 400 (9); 386 [(M-C₉H₁₈)⁺, 41]; 373 (100); 355 (11); 337 (15); 326 (13); 308 (11); 286 (3); 273 (17); 258 (3); 244 (9); 212 (7); 210 (14); 200 (17); 187 (4); 174 (11); 123 (5); 97 (3); 83 (7); 69 (20).

EMAR (FAB⁺-LR): Encontrado, 513,1044; Calculado para (C₂₅H₂₉N₂O³⁵Cl₄), 513,1034.

3-(4-Cloro-2-deciloifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1H-pirazol (196a); (55%),
óleo incolor.

RMN de ^1H : δ = 0,87 [t, 3H, J 6,8 Hz, $N(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 0,88 [t, 3H, J 6,8 Hz, $O(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 1,17–1,28 [m, 28H, $N(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ e $O(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$]; 1,78 [quint., 2H, J 6,9 Hz, $N\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$]; 1,83 [quint., 2H, J 6,5 Hz, $O\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$]; 3,95 [t, 2H, J 6,9 Hz, $N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 4,01 [t, 2H, J 6,5 Hz, $O\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 6,82 (s, 1H, H-4); 6,93 (d, 1H, J 2,0 Hz, H-3'); 6,98 (dd, 1H, J 8,3 e 2,0 Hz, H-5'); 7,29 (d, 1H, J 8,3 Hz, H-6''); 7,35 (dd, 1H, J 8,3 e 2,0 Hz, H-5''); 7,54 (d, 1H, J 2,0 Hz, H-3''); 8,00 (d, 1H, J 8,3 Hz, H-6').

RMN de ^{13}C : δ = 14,1 [$N(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$ e $O(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 22,6 [$N(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 22,7 [$O(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 26,2 e 26,4 [$N(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ e $O(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$]; 29,0; 29,2; 29,26; 29,30; 29,34; 29,46; 29,51 e 29,6 [$N\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ e $O\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$]; 31,8 [$N(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ e $O(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 49,8 [$N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 68,6 [$O\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 108,5 (C-4); 112,5 (C-3'); 120,6 (C-5'); 120,8 (C-1'); 127,1 (C-5''); 129,0 (C-6'); 129,8 (C-3''); 132,8 (C-6'',1''); 133,7 (C-4'); 135,2 (C-2''); 135,6 (C-4''); 139,1 (C-5); 146,4 (C-3); 156,6 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 624 [$(\text{M}^+, ^{35}\text{Cl} + 2 \times ^{37}\text{Cl})$, 4]; 622 [$(\text{M}^+, 2 \times ^{35}\text{Cl} + ^{37}\text{Cl})$, 24]; 620 [$(\text{M}^+, 3 \times ^{35}\text{Cl})$, 64]; 619 [$(\text{M}-\text{H})^+$, 62]; 603 [$(\text{M}-\text{CH}_3)^+$, 3]; 583 [$(\text{M}-\text{Cl})^+$, 12]; 561 (8); 548 (5); 533 [$(\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{13})^+$, 13]; 519 [$(\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{15})^+$, 2]; 505 [$(\text{M}-\text{C}_8\text{H}_{17})^+$, 14]; 491 [$(\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{19})^+$, 100]; 478 (21); 457 (12); 434 (5); 408 (7); 392 (9); 378 (5); 364 (13); 352 (36); 337 (23); 317 (11); 304 (5); 275 (5); 239 (4); 212 (3); 180 (6); 149 (4); 97 (5); 84 (49); 69 (28).

EMAR (FAB⁺-LR): Encontrado, 619,2967; Calculado para $(\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}^{35}\text{Cl}_3)$, 619,2989.

3-(4,6-Dicloro-2-deciloifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1H-pirazol (196b); (26%),
óleo incolor.

RMN de ^1H : δ = 0,87 [t, 6H, J 6,8 Hz, $N(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$ e $O(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 1,17–1,28 [m, 28H, $N(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ e $O(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$]; 1,59–1,65 [m, 4H, $N\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ e $O\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$]; 3,89 [t, 2H, J 7,2 Hz, $N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 3,97 [t, 2H, J 7,1 Hz, $O\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 6,28 (s, 1H, H-4); 6,82 (d, 1H, J 1,7 Hz, H-3'); 7,09 (d, 1H, J 1,7 Hz, H-5'); 7,31–7,37 (m, 2H, H-5'',6''); 7,54 (d, 1H, J 0,8 Hz, H-3'').

RMN de ^{13}C : δ = 14,1 [$N(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$ e $O(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 22,7 [$N(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{CH}_3$ e $O(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 25,9 e 26,3 [$N(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ e $O(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$]; 29,0; 29,1; 29,29; 29,35; 29,46; 29,50; 29,59 e 29,63 [$N\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ e $O\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$]; 30,3 [$N(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 31,9 [$O(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$];

49,8 ($N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$); 69,1 [$O\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 109,0 (C-4); 111,3 (C-3'); 121,5 (C-5'); 121,8 (C-1'); 127,1 (C-5''); 128,9 (C-1''); 129,8 (C-3''); 132,8 (C-6''); 134,5 (C-4'); 135,3 (C-2''); 135,6 (C-4''); 135,7 (C-6'); 138,7 (C-5); 143,8 (C-3); 159,0 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 659 [$(M^+, {}^{35}\text{Cl} + 3 \times {}^{37}\text{Cl})$, 0,5]; 657 [$(M^+, 2 \times {}^{35}\text{Cl} + 2 \times {}^{37}\text{Cl})$, 5]; 655 [$(M^+, 3 \times {}^{35}\text{Cl} + {}^{37}\text{Cl})$, 21]; 653 [$(M^+, 4 \times {}^{35}\text{Cl})$, 41]; 652 [$(M-H)^+$, 19]; 638 (2); 619 (12); 584 (5); 568 (12); 554 (2); 540 (11); 526 (89); 512 [$(M-C_{10}H_{21})^+$, 21]; 490 (10); 466 (9); 442 (6); 412 (4); 400 (9); 386 (27); 371 (17); 370 (13); 357 (11); 308 (5); 273 (6); 246 (3); 214 (7); 212 (3); 200 (6); 188 (3); 174 (6); 149 (6); 97 (5); 85 (15); 69 (33).

EMAR (FAB⁺-LR): Encontrado, 653,2570; Calculado para $(C_{35}H_{49}N_2O^{35}\text{Cl}_4)$, 653,2599.

5-(4-Cloro-2-deciloxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1H-pirazol (197a); (20%),
óleo incolor.

RMN de ¹H: δ = 0,87 [t, 6H, J 6,7 Hz, $N(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$ e $O(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 1,17-1,25 [m, 28H, $N(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ e $O(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$]; 1,70 [quint., 2H, J 6,7 Hz, $N\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$]; 1,74 [quint., 2H, J 6,8 Hz, $O\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$]; 3,96 [t, 2H, J 6,8 Hz, $O\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 3,98 [t, 2H, J 6,7 Hz, $N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 6,74 (s, 1H, H-4); 6,98 (d, 1H, J 1,9 Hz, H-3'); 7,01 (dd, 1H, J 8,5 e 1,9 Hz, H-5'); 7,21 (d, 1H, J 8,5 Hz, H-6'); 7,28 (dd, 1H, J 8,6 e 2,4 Hz, H-5''); 7,45 (d, 1H, J 2,4 Hz, H-3''); 7,87 (d, 1H, J 8,6 Hz, H-6'').

RMN de ¹³C: δ = 14,1 [$N(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$ e $O(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 22,7 [$N(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{CH}_3$ e $O(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 25,9 e 26,5 [$N(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ e $O(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$]; 28,9; 29,1; 29,2; 29,3; 29,4; 29,5 e 30,2 [$N\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ e $O\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$]; 31,8 e 31,9 [$N(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ e $O(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 50,0 [$N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 68,9 [$O\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 107,9 (C-4); 112,9 (C-3'); 118,5 (C-1'); 120,6 (C-5'); 127,1 (C-5''); 129,9 (C-3''); 131,1 (C-6''); 131,3 (C-1''); 132,3 (C-6'); 132,6 (C-2''); 133,3 (C-4''); 135,9 (C-4'); 139,5 (C-5); 146,7 (C-3); 157,2 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 624 [$(M^+, {}^{35}\text{Cl} + 2 \times {}^{37}\text{Cl})$, 3]; 622 [$(M^+, 2 \times {}^{35}\text{Cl} + {}^{37}\text{Cl})$, 19]; 620 [$(M^+, 3 \times {}^{35}\text{Cl})$, 55]; 619 [$(M-H)^+$, 34]; 603 [$(M-\text{CH}_3)^+$, 4]; 589 [$(M-\text{C}_2\text{H}_5)^+$, 10]; 561 [$(M-\text{C}_4\text{H}_9)^+$, 11]; 533 [$(M-\text{C}_6\text{H}_{13})^+$, 25]; 519 [$(M-\text{C}_7\text{H}_{15})^+$, 2]; 505 [$(M-\text{C}_8\text{H}_{17})^+$, 10]; 493 (77); 491 [$(M-\text{C}_9\text{H}_{19})^+$, 75]; 479 (30); 477 [$(M-\text{C}_{10}\text{H}_{21})^+$, 25]; 463 (12); 437 (4); 423 (7); 407 (9); 379 (7); 365 (28); 351 (55); 338 (31); 317 (14); 304 (8); 275 (5); 239 (4); 210 (3); 172 (5); 138 (4); 97 (4); 85 (15); 69 (26); 57 (100).

EMAR (FAB⁺-LR): Encontrado, 619,2974; Calculado para (C₃₅H₅₀N₂O³⁵Cl₃), 619,2989.

5-(4,6-Dicloro-2-deciloifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1H-pirazol (197b); (26%),
óleo incolor.

RMN de ¹H: δ = 0,87 [t, 6H, *J* 6,6 Hz, N(CH₂)₉CH₃ e O(CH₂)₉CH₃]; 1,18–1,33 [m, 28H, N(CH₂)₂(CH₂)₇CH₃ e O(CH₂)₂(CH₂)₇CH₃]; 1,63 [quint., 2H, *J* 7,2 Hz, NCH₂CH₂(CH₂)₇CH₃]; 1,74 [quint., 2H, *J* 6,4 Hz, OCH₂CH₂(CH₂)₇CH₃]; 3,88 [t, 2H, *J* 7,2 Hz, NCH₂(CH₂)₈CH₃]; 3,93 [t, 2H, *J* 6,4 Hz, OCH₂(CH₂)₈CH₃]; 6,74 (s, 1H, H-4); 6,88 (d, 1H, *J* 1,9 Hz, H-3'); 7,14 (d, 1H, *J* 1,9 Hz, H-5'); 7,28 (dd, 1H, *J* 8,6 e 2,3 Hz, H-5''); 7,45 (d, 1H, *J* 2,3 Hz, H-3''); 7,88 (d, 1H, *J* 8,6 Hz, H-6'').

RMN de ¹³C: δ = 14,1 [N(CH₂)₉CH₃ e O(CH₂)₉CH₃]; 22,7 [N(CH₂)₈CH₂CH₃ e O(CH₂)₈CH₂CH₃]; 25,8 e 26,4 [N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₆CH₃ e O(CH₂)₂CH₂(CH₂)₆CH₃]; 28,8; 29,09; 29,14; 29,3; 29,4; 29,49; 29,52 e 30,1 [NCH₂CH₂CH₂(CH₂)₄(CH₂)₂CH₃ e OCH₂CH₂CH₂(CH₂)₄(CH₂)₂CH₃]; 31,8 e 31,9 [N(CH₂)₇CH₂CH₂CH₃ e O(CH₂)₇CH₂CH₂CH₃]; 50,0 [NCH₂(CH₂)₈CH₃]; 69,2 [OCH₂(CH₂)₈CH₃]; 108,6 (C-4); 111,2 (C-3'); 118,1 (C-1'); 121,5 (C-5'); 127,0 (C-5''); 129,9 (C-3''); 131,1 (C-6''); 131,3 (C-1''); 132,7 (C-2''); 133,3 (C-4''); 135,6 (C-5); 136,3 (C-6'); 136,4 (C-4'); 146,7 (C-3); 158,7 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 660 [(M⁺, ³⁵Cl + 3 x ³⁷Cl), 1]; 658 [(M⁺, 2 x ³⁵Cl + 2 x ³⁷Cl), 6]; 656 [(M⁺, 3 x ³⁵Cl + ³⁷Cl), 27]; 654 [(M⁺, 4 x ³⁵Cl), 50]; 653 [(M-H)⁺, 26]; 639 (4); 637 [(M-CH₃)⁺, 3]; 619 (20); 597 (10); 595 [(M-C₄H₉)⁺, 8]; 581 [(M-C₅H₁₁)⁺, 20]; 569 (26); 567 [(M-C₆H₁₃)⁺, 20]; 555 (3); 541 (8); 539 [(M-C₈H₁₇)⁺, 6]; 527 (63); 525 [(M-C₉H₁₉)⁺, 48]; 513 (23); 511 [(M-C₁₀H₂₁)⁺, 16]; 491 (11); 479 (6); 455 (6); 443 (8); 415 (7); 401 (25); 387 (48); 351 (17); 338 (8); 309 (5); 273 (5); 239 (3); 214 (6); 185 (5); 172 (9); 138 (4); 97 (5); 85 (17); 69 (32); 57 (100).

EMAR (FAB⁺-LR): Encontrado, 653,2601; Calculado para (C₃₅H₄₉N₂O³⁵Cl₄), 653,2599.

5.2.7. Síntese de 2'-benziloxi-4'-cloroacetofenonas

A uma solução da 4'-cloro-2'-hidroxiacetofenona apropriada (**191a,b**) (24,5 mmol) em acetona (25 ml) adicionou-se carbonato de potássio (10,84 g; 78,4 mmol), iodeto de potássio (6,51 g; 39,2 mmol) e cloreto de benzilo (3,38 ml; 29,4 mmol). Refluxou-se a

mistura reaccional com agitação magnética durante 16 horas. Após este período verteu-se a mistura reaccional sobre água e gelo e filtrou-se o precipitado formado. Este precipitado foi dissolvido em clorofórmio e lavado com água (100 ml). Evaporou-se o solvente à secura e cristalizou-se o resíduo obtido em etanol a quente. As 2'-benziloxi-4'-cloroacetofenonas pretendidas (**198a,b**) foram obtidas sob a forma de um sólido branco cristalino com rendimentos de 77% e 92%, respectivamente.

2'-Benziloxi-4'-cloroacetofenona (198a); (77%), sólido branco (cristalizado em etanol); **p.f.** 58-59°C.

RMN de ^1H : δ = 2,56 (s, 3H, CH_3); 5,14 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7,00 (dd, 1H, J 8,3 e 1,8 Hz, H-5'); 7,04 (d, 1H, J 1,8 Hz, H-3'); 7,37-7,48 (m, 5H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7,72 (d, 1H, J 8,3 Hz, H-6').

RMN de ^{13}C : δ = 32,1 (CH_3); 71,0 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 113,3 (C-3'); 121,2 (C-5'); 126,8 (C-1'); 127,7 (C-2'',6''); 128,5 (C-4''); 128,8 (C-3'',5''); 131,7 (C-6'); 135,4 (C-1''); 139,4 (C-4'); 158,5 (C-2'); 198,4 (C=O).

EM (IE) m/z (int. rel.): 262 [M^+ , ^{37}Cl], 5]; 260 [M^+ , ^{35}Cl], 14]; 245 (2); 242 (1); 204 (2); 217 [$(\text{M}-\text{CH}_3\text{CO})^+$, 3]; 155 (5); 141 (2); 126 (4); 92 (15); 91 (C_7H_7^+ , 100); 77 (5); 65 (18).

Análise elementar: Calculado para ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$; Mr = 260,720): C 69,10; H 5,03; Encontrado: C 69,36; H 4,77%.

2'-Benziloxi-4',6'-dicloroacetofenona (198b); (92%), sólido branco (cristalizado em etanol); **p.f.** 87-88°C.

RMN de ^1H : δ = 2,51 (s, 3H, CH_3); 5,08 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6,89 (d, 1H, J 1,6 Hz, H-5'); 7,03 (d, 1H, J 1,6 Hz, H-3'); 7,32-7,42 (m, 5H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

RMN de ^{13}C : δ = 31,8 (CH_3); 71,0 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 109,3 (C-1'); 111,7 (C-3'); 122,1 (C-5'); 127,2 (C-2'',6''); 128,5 (C-4''); 128,8 (C-3'',5''); 130,7 (C-6'); 135,2 e 135,8 (C-1'' e C-4'); 156,0 (C-2'); 200,3 (C=O).

EM (IE) m/z (int. rel.): 297 [M^+ , $^{35}\text{Cl} + ^{37}\text{Cl}$], 2]; 295 [M^+ , $2 \times ^{35}\text{Cl}$], 3]; 294 [$(\text{M}-\text{H})^+$, 5], 279 [$(\text{M}-\text{CH}_3)^+$, 3]; 218 [$(\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5)^+$, 2]; 188 (6); 175 (4); 160 (11); 132 (3); 111 (5); 97 (7); 91 (C_7H_7^+ , 100); 77 (6); 65 (28).

Análise elementar: Calculado para (C₁₅H₁₂Cl₂O₂; Mr = 295,165): C 61,04; H 4,10; Encontrado: C 60,67; H 4,22%.

5.2.8. Síntese da 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-ona

A uma solução da 2'-benziloxi-4'-cloroacetofenona apropriada (**198a,b**) (7,67 mmol) em THF seco (50 ml) adicionou-se o 2,4-diclorobenzoato de etilo (2,51 g; 11,5 mmol) e hidreto de sódio (0,28 g; 1,5 mmol). Refluxou-se a mistura reaccional sob azoto e com agitação magnética durante 2 horas e nesta altura adicionou-se mais éster (0,1 mmol), tendo a mistura permanecido em refluxo mais 1 hora. Após este período verteu-se a mistura reaccional sobre água e gelo e acidificou-se a pH 5, com uma solução de ácido clorídrico a 20%. O sólido obtido foi filtrado e recristalizado em etanol. A 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-ona **199a** foi obtida sob a forma de um sólido cristalino amarelo com um rendimento de 21%.

1-(2-Benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-ona (199a); (21%), sólido amarelo (cristalizado em etanol); **p.f.** 122-123°C.

RMN de ¹H: δ = 5,12 (s, 2H, OCH₂C₆H₅); 6,96 (s, 1H, H-2); 7,06 (s largo, 1H, H-3'); 7,08 (dd, 1H, *J* 9,0 e 1,9 Hz, H-5'); 7,16 (dd, 1H, *J* 8,4 e 1,8 Hz, H-5''); 7,24 (d, 1H, *J* 8,4 Hz, H-6''); 7,39 (d, 1H, *J* 1,8 Hz, H-3''); 7,35-7,38 e 7,41-7,44 (m, 5H, OCH₂C₆H₅); 7,95-7,98 (m, 1H, H-6').

RMN de ¹³C: δ = 71,3 (OCH₂C₆H₅); 103,1 (C-2); 113,4 (C-3'); 121,4 (C-6'); 122,4 (C-1'); 127,1 (C-5'); 128,1 (C-2''',6'''); 128,6 (C-4'''); 128,8 (C-3''', 5'''); 130,4 (C-3''); 130,9 (C-6''); 131,5 (C-5''); 132,9 (C-1''); 134,7 (C-2''); 135,2 (C-1'''); 136,8 (C-4''); 139,3 (C-4'); 158,3 (C-2'); 180,8 (C-3); 186,8 (C-1).

EM (IE) m/z (int. rel.): 436 [(M⁺, 2 x ³⁵Cl + ³⁷Cl), 1]; 434 [(M⁺, 3 x ³⁵Cl), 3]; 432 (2); 416 (17); 397 [(M-Cl)⁺, 8]; 379 (2); 343 (6); 328 (28); 307 (9); 277 (20); 269 (1); 259 (51); 244 (70); 218 (3); 215 (6); 199 (2); 181 (3); 173 (100); 155 (36); 145 (24); 126 (10); 110 (7); 99 (10); 91 (C₇H₇⁺, 20); 75 (3); 65 (11).

Análise elementar: Calculado para (C₂₂H₁₅Cl₃O₃; Mr = 433,719): C 60,92; H 3,49; Encontrado: C 60,83; H 3,56%.

5.2.9. Síntese de 3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis

Método A: A uma solução da 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-2-propeno-1-ona (**199a**) (0,35 g; $8,07 \times 10^{-1}$ mmol) em metanol (75 ml), adicionou-se hidrato de hidrazina (0,10 ml; 2,02 mmol). A mistura reaccional foi deixada em agitação magnética e à temperatura ambiente durante cerca de oito horas. Após este período verteu-se a mistura reaccional sob clorofórmio (150ml). A fase orgânica foi lavada com água acidificada com uma solução de ácido clorídrico a 20% (2 x 150 ml), seca através de sulfato de sódio anidro, concentrada com auxílio do evaporador rotativo e purificada através de cromatografia em camada fina usando diclorometano como eluente. O 3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol (**200a**) foi obtido sob a forma de um sólido branco com um rendimento de 95%.

Método B: A uma solução da 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-2,3-dibromopropano-1-ona apropriada (**206a,b**) (0,33 mmol) em metanol (30 ml), adicionou-se hidrato de hidrazina (0,12 ml; 2,48 mmol). Aqueceu-se a mistura reaccional a 70°C com agitação magnética e sob atmosfera de azoto durante 2 horas e meia. Verteu-se a mistura reaccional sobre clorofórmio, lavou-se com água acidificada com uma solução de ácido clorídrico a 20% (2 x 150 ml) e a fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio anidro. De seguida, foi concentrada com auxílio do evaporador rotativo e purificada através de cromatografia em camada fina usando diclorometano como eluente. Deste modo obtiveram-se os 3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis pretendidos (**200a,b**) sob a forma de sólido branco, cristalizados em etanol, com rendimentos de 62% e 48%, respectivamente.

3-(2-Benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol (200a) (*Método A*: 95%;

Método B: 62%), sólido branco (cristalizado em etanol); **p.f.** 128-129°C.

RMN de ^1H (500 MHz): δ = 5,11 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7,00 (dd, 1H, J 8,3 e 1,9 Hz, H-5'); 7,06 (d, 1H, J 1,9 Hz, H-3'); 7,09 (s, 1H, H-4); 7,20 (dd, 1H, J 8,4 e 2,2 Hz, H-5''); 7,37–7,41 (m, 5H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7,42 (d, 1H, J 2,2 Hz, H-3''); 7,61 (d, 1H, J 8,3 Hz, H-6'); 7,67 (d, 1H, J 8,4 Hz, H-6'').

RMN de ^{13}C (125 MHz): δ = 71,3 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 104,3 (C-4); 113,3 (C-3'); 116,5 (C-1'); 121,8 (C-5'); 127,1 (C-5''); 127,9 (C-2''', 6'''); 128,7 (C-6'); 128,9 (C-4'''); 129,1 (C-3''', 5'''); 129,9 (C-3''); 130,4 (C-1''); 131,1 (C-6''); 132,6 (C-4''); 133,9 (C-2''); 134,6 (C-4'); 135,0 (C-1'''); 140,7 (C-3); 147,6 (C-5); 155,4 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 434 [$(\text{M}^+, 3 \times ^{37}\text{Cl})$, 3]; 432 [$(\text{M}^+, ^{35}\text{Cl} + 2 \times ^{37}\text{Cl})$, 17]; 430 [$(\text{M}^+, 2 \times ^{35}\text{Cl} + ^{37}\text{Cl})$, 37]; 428 [$(\text{M}^+, 3 \times ^{35}\text{Cl})$, 40]; 351 [$(\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5)^+$, 7]; 338 (4); 239 (5); 210 (6); 176 (8); 166 (5); 92 (15); 91 (C_7H_7^+ , 100); 65 (12).

Análise elementar: Calculado para ($\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}$; Mr = 429,733): C 61,49; H 3,52; N 6,52; Encontrado: C 61,50; H 3,56; N 6,50%.

3-(2-Benziloxi-4,6-diclorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol (200b) (Método B: 48%), sólido branco (cristalizado em etanol); **p.f.** 70-71°C.

RMN de ^1H : δ = 4,91 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6,83 (d, 1H, J 1,9 Hz, H-5'); 7,03 (s, 1H, H-4); 7,07 (dd, 1H, J 8,4 e 2,1 Hz, H-5''); 7,08 (d, 1H, J 1,9 Hz, H-3'); 7,22 (s largo, 5H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7,40 (d, 1H, J 2,1 Hz, H-3''); 7,45 (d, 1H, J 8,4 Hz, H-6'').

RMN de ^{13}C : δ = 71,1 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 109,0 (C-4); 111,9 (C-3'); 117,7 (C-1'); 122,7 (C-5'); 127,0 (C-2''', 6'''); 127,04 (C-5''); 128,2 (C-4'''); 128,6 (C-3''', 5'''); 129,9 (C-3''); 131,1 (C-6''); 132,6 (C-1''); 134,0 (C-2''); 134,7 (C-4''); 135,1 e 135,2 (C-4'; C-6' e C-1'''); 136,6 (C-3); 145,9 (C-5); 157,3 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 468 [$(\text{M}^+, 2 \times ^{35}\text{Cl} + 2 \times ^{37}\text{Cl})$, 2]; 466 [$(\text{M}^+, 3 \times ^{35}\text{Cl} + ^{37}\text{Cl})$, 10]; 464 [$(\text{M}^+, 4 \times ^{35}\text{Cl})$, 19]; 427 (1); 387 [$(\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5)^+$, 2]; 261 (3); 200 (1); 91 (C_7H_7^+ , 100); 65 (2).

EMAR (IE): Encontrado, 461,9874; Calculado para ($\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}^{35}\text{Cl}_4$), 461,9860.

5.2.10. Síntese de 1-alkil-3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis

A uma solução de 3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol apropriado (**200a,b**) (0,35 mmol) em acetona (20 ml), adicionou-se carbonato de potássio (0,14 g; 1,05 mmol) e o 1-bromodecano (0,11 ml; 0,52 mmol). Refluxou-se a mistura reaccional durante 24 horas. Após este período deixou-se arrefecer a mistura reaccional à temperatura ambiente, filtrou-se o carbonato de potássio e este foi lavado com acetona

(2 x 20 ml). O solvente foi removido com auxílio do evaporador rotativo e o resíduo obtido foi dissolvido em clorofórmio e purificado através de cromatografia em camada fina, usando como eluente uma mistura de éter de petróleo/acetato de etilo (9:1). Foram isolados dois compostos isômeros, o 3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1*H*-pirazol (**201a,c**) e o 5-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1*H*-pirazol (**202a,c**) sob a forma de óleos amarelados, com rendimentos de 47% e 8% (**201a,c**); 41% e 73% (**202a,c**), respectivamente.

Os compostos (**201b,d**) e (**202b,d**) foram sintetizados de acordo com o procedimento descrito para a síntese dos derivados (**201a,c**) e (**202a,c**) excepto a quantidade do haleto de alquila adequado (1-bromododecano) usada que foi 2,2 equivalentes molares e o tempo de reacção foi 48 horas. Neste caso também foram isolados dois compostos isômeros, o 3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1-dodecil-1*H*-pirazol (**201b,d**) e o 5-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-dodecil-1*H*-pirazol (**202b,d**) sob a forma de óleos amarelados, com rendimentos de 27% e 11% (**201b,d**); 39% e 76% (**202b,d**).

3-(2-Benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1*H*-pirazol (201a); (47%),
óleo amarelado.

RMN de ¹H: δ = 0,87 [t, 3H, *J* 6,8 Hz, *N*(CH₂)₉CH₃]; 1,17–1,28 [m, 14H, *N*(CH₂)₂(CH₂)₇CH₃]; 1,76 [quint., 2H, *J* 7,0 Hz, *N*CH₂CH₂(CH₂)₇CH₃]; 3,95 [t, 2H, *J* 7,0 Hz, *N*CH₂(CH₂)₈CH₃]; 5,14 (s, 2H, OCH₂C₆H₅); 6,77 (s, 1H, H-4); 7,02 (d, 1H, *J* 1,9 Hz, H-3'); 7,03 (dd, 1H, *J* 7,0 e 1,9 Hz, H-5'); 7,29–7,38 (m, 6H, 2'', 3'', 4'', 5'', 6'', 6''); 7,44 (dd, 1H, *J* 7,9 e 1,6 Hz, H-5''); 7,52 (d, 1H, *J* 1,6 Hz, H-3''); 7,99 (d, 1H, *J* 7,0 Hz, H-6').

RMN de ¹³C: δ =14,1 [*N*(CH₂)₉CH₃]; 22,6 [*N*(CH₂)₈CH₂CH₃]; 26,4 [*N*(CH₂)₂CH₂(CH₂)₆CH₃]; 29,0; 29,3; 29,4 e 29,5 [*N*(CH₂)₃(CH₂)₄(CH₂)₂CH₃]; 30,3 [*N*CH₂CH₂(CH₂)₇CH₃]; 31,8 [*N*(CH₂)₇CH₂CH₂CH₃]; 49,8 [*N*CH₂(CH₂)₈CH₃]; 70,7 (OCH₂C₆H₅); 108,7 (C-4); 113,3 (C-3'); 121,3 (C-5'); 121,4 (C-1'); 127,3 (C-5''); 127,5 (C-2'',6''); 128,0 (C-4''); 128,5 (C-3'',5''); 128,9 (C-1''); 129,4 (C-6'); 129,8 (C-3''); 132,7 (C-6''); 133,7 (C-4'); 135,1 (C-2''); 135,5 (C-4''); 136,4 (C-1''); 139,2 (C-5); 146,3 (C-3); 156,2 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 574 [(M⁺, ³⁵Cl + 2 x ³⁷Cl), 3]; 572 [(M⁺, 2 x ³⁵Cl + ³⁷Cl), 20]; 570 [(M⁺, 3 x ³⁵Cl), 47]; 534 [(M-HCl)⁺, 5]; 491 [(M-C₆H₅)⁺, 10]; 463 (4); 443 (28); 428

$[(M-C_{10}H_{20})^+, 23]; 407 (6); 393 (4); 365 (6); 351 (15); 337 (10); 273 (2); 261 (4); 210 (2); 176 (2); 91 (C_7H_7^+, 100); 65 (9).$

EMAR (IE): Encontrado, 568,1806; Calculado para $(C_{32}H_{35}N_2O^{35}Cl_3)$, 568,1815.

5-(2-Benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1H-pirazol (202a); (41%),
óleo amarelado.

RMN de 1H : $\delta = 0,87$ [t, 3H, J 6,8 Hz, $N(CH_2)_9CH_3$]; 1,12-1,28 [m, 14H, $N(CH_2)_2(CH_2)_7CH_3$]; 1,73 [quint., 2H, J 6,9 Hz, $NCH_2CH_2(CH_2)_7CH_3$]; 3,98 [t, 2H, J 6,9 Hz, $NCH_2(CH_2)_8CH_3$]; 5,08 (s, 2H, $OCH_2C_6H_5$); 6,77 (s, 1H, H-4); 7,07 (d, 1H, J 1,9 Hz, H-3'); 7,05 (dd, 1H, J 8,2 e 1,9 Hz, H-5'); 7,24-7,32 (m, 1H, H-6'); 7,24-7,34 (m, 7H, $OCH_2C_6H_5$, H-5'' e H-6''); 7,45 (d, 1H, J 2,1 Hz, H-3''); 7,85 (d, 1H, J 8,2 Hz, H-6'').

RMN de ^{13}C : $\delta=14,1$ [$N(CH_2)_9CH_3$]; 22,6 [$N(CH_2)_8CH_2CH_3$]; 26,4 [$N(CH_2)_2CH_2(CH_2)_6CH_3$]; 29,0; 29,2; 29,4 e 29,5 [$N(CH_2)_3(CH_2)_4(CH_2)_2CH_3$]; 30,2 [$NCH_2CH_2(CH_2)_7CH_3$]; 31,8 [$N(CH_2)_7CH_2CH_2CH_3$]; 50,1 [$NCH_2(CH_2)_8CH_3$]; 70,6 ($OCH_2C_6H_5$); 108,0 (C-4); 113,7 (C-3'); 118,9 (C-1'); 121,2 (C-5'); 126,8 (C-3'',5''); 127,1 (C-5''); 128,0 (C-4''); 128,6 (C-2'',6''); 129,9 (C-3''); 131,16 (C-6''); 131,22 (C-1''); 132,4 (C-6'); 132,6 (C-2''); 133,4 (C-4''); 135,8 (C-1'''); 135,9 (C-4'); 139,3 (C-5); 146,8 (C-3); 156,7 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 574 [$(M^+, 3 \times ^{37}Cl)$, 5]; 572 [$(M^+, ^{35}Cl + 2 \times ^{37}Cl)$, 31]; 570 [$(M^+, 2 \times ^{35}Cl + ^{37}Cl)$, 67]; 568 [$(M^+, 3 \times ^{35}Cl)$, 65]; 553 [$(M-CH_3)^+$, 2]; 534 (8); 491 [$(M-C_6H_5)^+$, 13]; 479 (10); 443 (11); 393 (4); 351 (14); 337 (11); 275 (2); 243 (3); 180 (2); 105 (2); 91 ($C_7H_7^+$, 100); 69 (4).

EMAR (IE): Encontrado, 568,1810; Calculado para $(C_{32}H_{35}N_2O^{35}Cl_3)$, 568,1815.

3-(2-Benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1-dodecil-1H-pirazol (201b); (27%),
óleo amarelado.

RMN de 1H : $\delta = 0,87$ [t, 3H, J 6,7 Hz, $N(CH_2)_{11}CH_3$]; 1,17-1,29 [m, 18H, $N(CH_2)_2(CH_2)_9CH_3$]; 1,76 [quint., 2H, J 6,9 Hz, $NCH_2CH_2(CH_2)_9CH_3$]; 3,95 [t, 2H, J 6,9 Hz, $NCH_2(CH_2)_{10}CH_3$]; 5,14 (s, 2H, $OCH_2C_6H_5$); 6,77 (s, 1H, H-4); 7,02 (d, 1H, J 1,9 Hz, H-3'); 7,03 (dd, 1H, J 8,9 e 1,9 Hz, H-5'); 7,24 (d, 1H, J 8,3 Hz, H-6''); 7,30-7,37 (m, 5H, $OCH_2C_6H_5$); 7,44 (dd, 1H, J 8,3 e 1,9 Hz, H-5''); 7,52 (d, 1H, J 1,9 Hz, H-3''); 7,99 (d, 1H, J 8,9 Hz, H-6').

RMN de ^{13}C : δ = 14,1 [$N(\text{CH}_2)_{11}\underline{\text{CH}}_3$]; 22,7 [$N(\text{CH}_2)_{10}\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_3$]; 26,5 [$N(\text{CH}_2)_2\underline{\text{CH}}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 29,0; 29,3; 29,4; 29,5 e 29,6 [$N(\text{CH}_2)_3(\underline{\text{CH}}_2)_5(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$]; 30,3 [$N\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 31,9 [$N(\text{CH}_2)_9\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 49,8 [$N\underline{\text{CH}}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$]; 70,7 ($\text{O}\underline{\text{CH}}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 108,7 (C-4); 113,3 (C-3'); 121,3 (C-5'); 121,4 (C-1'); 127,1 (C-5''); 127,3 (C-2''',6'''); 128,0 (C-4'''); 128,5 (C-3''',5'''); 128,9 (C-1''); 129,4 (C-6'); 129,8 (C-3''); 132,7 (C-6''); 133,7 (C-4'); 135,1 (C-2''); 135,5 (C-4''); 136,4 (C-1'''); 139,2 (C-5); 146,3 (C-3); 156,2 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 602 [$(\text{M}^+, 3 \times ^{37}\text{Cl})$, 5]; 600 [$(\text{M}^+, ^{35}\text{Cl} + 2 \times ^{37}\text{Cl})$, 32]; 598 [$(\text{M}^+, 2 \times ^{35}\text{Cl} + ^{37}\text{Cl})$, 71]; 596 [$(\text{M}^+, 3 \times ^{35}\text{Cl})$, 70]; 562 [$(\text{M}-\text{Cl})^+$, 7]; 519 [$(\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5)^+$, 12]; 507 (12); 485 (4); 442 [$(\text{M}-\text{C}_{11}\text{H}_{22})^+$, 13]; 428 (12); 407 (6); 393 (5); 365 (3); 353 (21); 352 (10); 351 (23); 338 (14); 322 (11); 275 (3); 243 (4); 212 (3); 176 (4); 138 (3); 105 (3); 91 (C_7H_7^+ , 100); 69 (8).

EMAR (IE): Encontrado, 596,2104; Calculado para $(\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}^{35}\text{Cl}_3)$, 596,2128.

5-(2-Benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-dodecil-1H-pirazol (202b); (39%), óleo amarelado.

RMN de ^1H : δ = 0,87 [t, 3H, J 6,8 Hz, $N(\text{CH}_2)_{11}\underline{\text{CH}}_3$]; 1,12–1,28 [m, 18H, $N(\text{CH}_2)_2(\underline{\text{CH}}_2)_9\text{CH}_3$]; 1,73 [quint., 2H, J 7,0 Hz, $N\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 3,98 [t, 2H, J 7,0 Hz, $N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$]; 5,08 (s, 2H, $\text{O}\underline{\text{CH}}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6,77 (s, 1H, H-4); 7,07 (d, 1H, J 2,0 Hz, H-3'); 7,05 (dd, 1H, J 7,8 e 2,0 Hz, H-5'); 7,24–7,32 (m, 6H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, H-5''); 7,25 (d, 1H, J 7,8 Hz, H-6'); 7,45 (d, 1H, J 2,1 Hz, H-3''); 7,84 (d, 1H, J 8,4 Hz, H-6'').

RMN de ^{13}C : δ = 14,1 [$N(\text{CH}_2)_{11}\underline{\text{CH}}_3$]; 22,6 [$N(\text{CH}_2)_{10}\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_3$]; 26,4 [$N(\text{CH}_2)_2\underline{\text{CH}}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 29,0; 29,3; 29,4; 29,5 e 29,6 [$N(\text{CH}_2)_3(\underline{\text{CH}}_2)_5(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$]; 30,3 [$N\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 31,9 [$N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 50,1 [$N\underline{\text{CH}}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$]; 70,6 ($\text{O}\underline{\text{CH}}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 108,0 (C-4); 113,7 (C-3'); 118,9 (C-1'); 121,2 (C-5'); 126,8 (C-2''',6'''); 127,1 (C-5''); 128,0 (C-4'''); 128,6 (C-3''',5'''); 129,9 (C-3''); 131,16 (C-6''), 131,22 (C-1''); 132,4 (C-6'); 132,6 (C-2''); 133,4 (C-4''); 135,8 e 135,9 (C-1''' e C-4'); 139,2 (C-5); 146,8 (C-3); 156,7 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 602 [$(\text{M}^+, 3 \times ^{37}\text{Cl})$, 5]; 600 [$(\text{M}^+, ^{35}\text{Cl} + 2 \times ^{37}\text{Cl})$, 32]; 598 [$(\text{M}^+, 2 \times ^{35}\text{Cl} + ^{37}\text{Cl})$, 71]; 596 [$(\text{M}^+, 3 \times ^{35}\text{Cl})$, 70]; 562 [$(\text{M}-\text{Cl})^+$, 7]; 555 [$(\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7)^+$, 7]; 519 [$(\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5)^+$, 12]; 507 [$(\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7)^+$, 9]; 485 (4); 443 (23); 428 [$(\text{M}-\text{C}_{12}\text{H}_{24})^+$, 18]; 407 (6); 393 (5);

365 (6); 351 (15); 337 (10); 322 (11); 317 (3); 275 (3); 261 (3); 243 (4); 210 (2); 174 (3); 138 (2); 91 ($C_7H_7^+$, 100); 69 (5).

EMAR (IE): Encontrado, 596,2137; Calculado para ($C_{34}H_{39}N_2O^{35}Cl_3$), 596,2128.

3-(2-Benziloxi-4,6-diclorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1H-pirazol (201c); (8%),
óleo amarelado.

RMN de 1H : δ = 0,87 (t, 3H, J 6,9 Hz, $N(CH_2)_9CH_3$); 1,14–1,34 (m, 14H, $N(CH_2)_2(CH_2)_7CH_3$); 1,74 (quint., 2H, J 6,8 Hz, $NCH_2CH_2(CH_2)_7CH_3$); 3,98 (t, 2H, J 6,8 Hz, $NCH_2(CH_2)_8CH_3$); 5,04 (s, 2H, $OCH_2C_6H_5$); 6,33 (s, 1H, H-4); 6,93 (d, 1H, J 1,9 Hz, H-3'); 7,15 (d, 1H, J 1,9 Hz, H-5'); 7,28–7,31 (m, 5H, $OCH_2C_6H_5$); 7,33–7,35 (m, 2H, H-5'',6''); 7,55 (d, 1H, J 1,3 Hz, H-3'').

RMN de ^{13}C : δ = 14,1 [$N(CH_2)_9CH_3$]; 22,7 [$N(CH_2)_8CH_2CH_3$]; 26,3 [$N(CH_2)_2CH_2(CH_2)_6CH_3$]; 29,0–29,6 [$N(CH_2)_3(CH_2)_3(CH_2)_3CH_3$]; 30,3 [$NCH_2CH_2(CH_2)_7CH_3$]; 31,9 [$N(CH_2)_7CH_2CH_2CH_3$]; 49,8 [$NCH_2(CH_2)_8CH_3$]; 70,7 ($OCH_2C_6H_5$); 109,0 (C-4); 112,0 (C-3'); 122,1 (C-5'); 122,4 (C-1'); 126,6 (C-2'',6''); 127,2 (C-5''); 127,7 (C-4''); 128,3 (C-3''',5'''); 128,8 (C-1''); 130,0 (C-3''); 132,8 (C-6''); 136,2 (C-1'''); 139,0 (C-5); 143,7 (C-3); 158,4 (C-2').

EMAR (IE): Encontrado, 602,1436; Calculado para ($C_{32}H_{34}N_2O^{35}Cl_4$), 602,1425.

5-(2-Benziloxi-4,6-diclorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1H-pirazol (202c); (73%),
óleo amarelado.

RMN de 1H : δ = 0,86 [t, 3H, J 6,9 Hz, $N(CH_2)_9CH_3$]; 1,12–1,25 [m, 14H, $N(CH_2)_2(CH_2)_7CH_3$]; 1,73 [quint., 2H, J 7,2 Hz, $NCH_2CH_2(CH_2)_7CH_3$]; 3,89 [t, 2H, J 7,2 Hz, $NCH_2(CH_2)_8CH_3$]; 5,06 (s, 2H, $OCH_2C_6H_5$); 6,77 (s, 1H, H-4); 6,98 (d, 1H, J 1,7 Hz, H-3'); 7,18 (d, 1H, J 1,7 Hz, H-5'); 7,26–7,31 (m, 5H, $OCH_2C_6H_5$); 7,20 (dd, 1H, J 8,2 e 2,1 Hz, H-5''); 7,46 (d, 1H, J 2,1 Hz, H-3''); 7,86 (d, 1H, J 8,2 Hz, H-6'').

RMN de ^{13}C : δ = 14,1 [$N(CH_2)_9CH_3$]; 22,7 [$N(CH_2)_8CH_2CH_3$]; 26,4 [$N(CH_2)_2CH_2(CH_2)_6CH_3$]; 29,0; 29,3; 29,4 e 29,5 [$N(CH_2)_3(CH_2)_4(CH_2)_2CH_3$]; 30,2 [$NCH_2CH_2(CH_2)_7CH_3$]; 31,8 [$N(CH_2)_7CH_2CH_2CH_3$]; 50,0 [$NCH_2(CH_2)_8CH_3$]; 70,7 ($OCH_2C_6H_5$); 108,6 (C-4); 112,0 (C-3'); 118,5 (C-1'); 122,2 (C-5'); 126,5 (C-2''',6'''); 127,1

(C-5''); 128,1 (C-4'''); 128,6 (C-3''', 5'''); 129,9 (C-3''); 131,2 (C-6''); 132,8 (C-1''); 132,8 e 133,4 (C-2'', 4''); 135,39 (C-1'''); 135,44 (C-5); 136,3 (C-6'); 136,6 (C-4'); 146,8 (C-3); 158,1 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 610 [(M⁺, ³⁵Cl + 3 x ³⁷Cl), 1]; 608 [(M⁺, 2 x ³⁵Cl + 2 x ³⁷Cl), 4]; 606 [(M⁺, 3 x ³⁵Cl + ³⁷Cl), 18]; 604 [(M⁺, 4 x ³⁵Cl), 35]; 569 [(M-Cl)⁺, 3]; 527 [(M-C₆H₅)⁺, 6]; 513 [(M-C₇H₇)⁺, 5]; 475 (4); 463 (4); 398 (2); 386 (7); 372 (8); 357 (8); 309 (2); 273 (2); 214 (2); 172 (3); 105 (2); 91 (C₇H₇⁺, 100); 69 (4).

EMAR (IE): Encontrado, 602,1418; Calculado para (C₃₂H₃₄N₂O³⁵Cl₄), 602,1425.

3-(2-Benziloxi-4,6-diclorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1-dodecil-1H-pirazol (201d);
(11%), óleo amarelado.

RMN de ¹H: δ = 0,88 [t, 3H, J 6,8 Hz, N(CH₂)₁₁CH₃]; 1,12–1,25 [m, 18H, N(CH₂)₂(CH₂)₉CH₃]; 1,73 [quint., 2H, J 6,8 Hz, NCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃]; 3,89 [t, 2H, J 6,8 Hz, NCH₂(CH₂)₁₀CH₃]; 5,07 (s, 2H, OCH₂C₆H₅); 6,37 (s, 1H, H-4); 6,98 (d, 1H, J 1,8 Hz, H-3'); 7,18 (d, 1H, J 1,8 Hz, H-5'); 7,26–7,30 (m, 5H, OCH₂C₆H₅); 7,30 (dd, 1H, J 8,3 e 2,0 Hz, H-5''); 7,33–7,36 (m, 1H, H-6''); 7,56 (d, 1H, J 2,0 Hz, H-3'').

RMN de ¹³C: δ = 14,1 [NCH₂(CH₂)₁₀CH₃]; 22,7 [N(CH₂)₁₀CH₂CH₃]; 26,4 [N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₈CH₃]; 29,0; 29,3; 29,4; 29,5; 29,6 e 29,7 [N(CH₂)₃(CH₂)₆(CH₂)₂CH₃]; 30,0 [NCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃]; 31,9 [N(CH₂)₉CH₂CH₂CH₃]; 50,0 [NCH₂(CH₂)₁₀CH₃]; 70,7 (OCH₂C₆H₅); 108,7 (C-4); 112,0 (C-3'); 122,0 (C-1'); 122,2 (C-5'); 126,5 (C-2''', 6''); 127,5 (C-5''); 128,1 (C-4'''); 128,6 (C-3''', 5''); 128,9 (C-1''); 129,9 (C-3''); 131,2 (C-6''); 134,6 (C-6'); 135,6 (C-4'); 135,8 (C-2''); 136,1 (C-4''); 136,4 (C-1'''); 139,1 (C-5); 143,9 (C-3); 158,1 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 638 [(M⁺, ³⁵Cl + 3 x ³⁷Cl), 0,5]; 636 [(M⁺, 2 x ³⁵Cl + 2 x ³⁷Cl), 2]; 634 [(M⁺, ³⁵Cl + 3 x ³⁷Cl), 8]; 632 [(M⁺, 4 x ³⁵Cl), 16]; 603 (1); 597 (4); 589 (1); 555 (2); 547 (1); 543 (4); 541 (5); 533 (3); 519 (4); 505 (2); 477 (8); 464 (4); 455 (2); 443 (3); 401 (3); 387 (6); 374 (5); 358 (2); 351 (3); 338 (2); 309 (1); 261 (2); 172 (2); 91 (C₇H₇⁺, 100); 69 (4); 55 (10).

EMAR (IE): Encontrado, 630,1710; Calculado para (C₃₄H₃₈N₂O³⁵Cl₄), 630,1738.

5-(2-Benziloxi-4,6-diclorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-dodecil-1H-pirazol (202d);
(76%), óleo amarelado.

RMN de ^1H : δ = 0,88 [t, 3H, J 6,7 Hz, $N(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$]; 1,12-1,29 [m, 18H, $N(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 1,73 [quint., 2H, J 6,8 Hz, $N\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 3,89 [t, 2H, J 6,8 Hz, $N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$]; 5,06 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6,77 (s, 1H, H-4); 6,98 (d, 1H, J 1,8 Hz, H-3'); 7,18 (d, 1H, J 1,8 Hz, H-5'); 7,20 (dd, 1H, J 7,9 e 2,1 Hz, H-5''); 7,25-7,31 (m, 5H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7,46 (d, 1H, J 2,1 Hz, H-3''); 7,86 (d, 1H, J 7,9 Hz, H-6'').

RMN de ^{13}C : δ = 14,1 [$N(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$]; 22,7 [$N(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 26,4 [$N(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 29,1; 29,3; 29,4; 29,5 e 29,6 [$N(\text{CH}_2)_3(\text{CH}_2)_6(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$]; 30,0 [$N\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 31,9 [$N(\text{CH}_2)_9\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 50,0 [$N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$]; 70,7 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 108,6 (C-4); 112,0 (C-3'); 118,5 (C-1'); 122,2 (C-5'); 126,5 (C-2''',6'''); 127,1 (C-5''); 128,1 (C-4'''); 128,6 (C-3''',5'''); 129,9 (C-3''); 131,2 (C-6''); 132,8 e 133,4 (C-2'', C-4'' e C-1''); 135,4 (C-5 e C-1''); 136,3 (C-6'); 136,6 (C-4'); 146,8 (C-3); 158,1 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 638 (M^+ , $^{35}\text{Cl} + 3 \times ^{37}\text{Cl}$, 0,5); 636 (M^+ , $2 \times ^{35}\text{Cl} + 2 \times ^{37}\text{Cl}$, 2); 634 (M^+ , $^{35}\text{Cl} + 3 \times ^{37}\text{Cl}$, 8); 632 (M^+ , $4 \times ^{35}\text{Cl}$, 16); 603 (1); 597 (4); 589 (1); 555 (2); 547 (1); 543 (4); 541 (5); 533 (3); 519 (4); 505 (2); 477 (8); 464 (4); 455 (2); 443 (3); 401 (3); 387 (6); 374 (5); 358 (2); 351 (3); 338 (2); 309 (1); 261 (2); 172 (2); 91 (C_7H_7^+ , 100); 69 (4); 55 (10).

EMAR (IE): Encontrado, 630,1736; Calculado para $(\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}^{35}\text{Cl}_4)$, 630,1738.

5.2.11. Síntese de 1-alkuil-3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis

A mistura de 1-alkuil-3-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol apropriado (**201a-d**) (0,48 mmol) em ácido acético (5,2 ml) e ácido clorídrico (0,70 ml) permaneceu em agitação a 100°C, sob atmosfera de azoto durante 48 horas. Após este período, verteu-se a mistura reaccional sobre água (20ml) e gelo e extraiu-se a fase orgânica com clorofórmio (2 x 20 ml). Esta fase orgânica foi concentrada e purificada através de cromatografia em camada fina, usando como eluente uma mistura de éter de petróleo/ acetato de etilo (9:1). Deste modo obtiveram-se os 1-alkuil-3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis pretendidos (**203a-d**) sob a forma de óleos com bons rendimentos.

3-(4-Cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1H-pirazol (203a); (79%),
óleo incolor.

RMN de ^1H : δ = 0,87 [t, 3H, J 6,8 Hz, $N(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 1,18-1,28 [m, 14H, $N(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$]; 1,77 [quint., 2H, J 7,0 Hz, $N\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$]; 3,92 [t, 2H, J 7,0 Hz, $N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 6,57 (s, 1H, H-4); 6,86 (dd, 1H, J 8,3 e 2,1 Hz, H-5'); 7,03 (d, 1H, J 2,1 Hz, H-3'); 7,28 (d, 1H, J 8,3 Hz, H-6''); 7,37 (dd, 1H, J 8,3 e 2,0 Hz, H-5''); 7,44 (d, 1H, J 8,3 Hz, H-6'); 7,56 (d, 1H, J 2,0 Hz, H-3''); 11,07 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 14,1 [$N(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 22,6 [$N(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 26,3 [$N(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$]; 28,9, 29,2, 29,3, 29,4 e 29,7 [$N\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$]; 31,8 [$N(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 49,7 [$N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 103,5 (C-4); 115,2 (C-1'); 117,2 (C-3'); 119,5 (C-5'); 126,9 (C-6''); 127,4 (C-5''); 127,7 (C-1''); 130,0 (C-3''); 132,7 (C-6'); 134,1 (C-4'); 135,1 (C-2''); 136,3 (C-4''); 140,1 (C-5); 149,7 (C-3); 156,7 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 485 [$(\text{M}^+, 3 \times ^{37}\text{Cl})$, 4]; 483 [$(\text{M}^+, ^{35}\text{Cl} + 2 \times ^{37}\text{Cl})$, 16]; 481 [$(\text{M}^+, 2 \times ^{35}\text{Cl} + ^{37}\text{Cl})$, 24]; 480 (99); 478 (100); 443 [$(\text{M}-\text{Cl})^+$, 10]; 421 [$(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9)^+$, 6]; 393 [$(\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{13})^+$, 17]; 380 (3); 365 [$(\text{M}-\text{C}_8\text{H}_{17})^+$, 7]; 351 [$(\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{19})^+$, 63]; 338 (47); 317 (13); 304 (8); 275 (7); 248 (2); 239 (5); 212 (5); 185 (2); 176 (7); 138 (3); 99 (3); 69 (7); 55 (29).

EMAR (IE): Encontrado, 478,1343; Calculado para $(\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}^{35}\text{Cl}_3)$, 478,1345.

3-(4-Cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1-dodecil-1H-pirazol (203b); (80%),
óleo incolor.

RMN de ^1H : δ = 0,87 [t, 3H, J 6,8 Hz, $N(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$]; 1,17-1,31 [m, 18H, $N(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 1,77 [quint., 2H, J 6,9 Hz, $N\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 3,92 [t, 2H, J 6,9 Hz, $N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$]; 6,57 (s, 1H, H-4); 6,85 (dd, 1H, J 8,4 e 2,1 Hz, H-5'); 7,02 (d, 1H, J 2,1 Hz, H-3'); 7,28 (d, 1H, J 8,3 Hz, H-6''); 7,36 (dd, 1H, J 8,3 e 2,0 Hz, H-5''); 7,44 (d, 1H, J 8,4 Hz, H-6'); 7,55 (d, 1H, J 2,0 Hz, H-3''); 11,06 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 14,1 [$N(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$]; 22,6 [$N(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 26,3 [$N(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$]; 28,9-29,7 [$N\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$]; 31,9 [$N(\text{CH}_2)_9\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 49,6 [$N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$]; 103,5 (C-4); 115,2 (C-1'); 117,2 (C-3'); 119,5 (C-5'); 126,9 (C-6''); 127,4 (C-5''); 127,7 (C-1''); 129,9 (C-3''); 132,7 (C-6'); 134,1 (C-4'); 135,1 (C-2''); 136,3 (C-4''); 140,1 (C-5); 149,7 (C-3); 156,6 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 512 [(M⁺, 3 x ³⁷Cl), 6]; 510 [(M⁺, ³⁵Cl + 2 x ³⁷Cl), 41]; 508 [(M⁺, 2 x ³⁵Cl + ³⁷Cl), 95]; 506 [(M⁺, 3 x ³⁵Cl), 96]; 491 [(M-CH₃)⁺, 3]; 477 [(M-C₂H₅)⁺, 9]; 471 [(M-Cl)⁺, 13]; 463 [(M-C₃H₇)⁺, 13]; 449 [(M-C₄H₉)⁺, 13]; 435 [(M-C₅H₁₁)⁺, 8]; 421 [(M-C₆H₁₃)⁺, 11]; 407 [(M-C₇H₁₅)⁺, 25]; 393 [(M-C₈H₁₇)⁺, 28]; 380 (5); 365 [(M-C₁₀H₂₁)⁺, 13]; 353 (100); 351 [(M-C₁₁H₂₃)⁺, 100]; 338 (70); 317 (21); 304 (10); 275 (12); 239 (10); 212 (8); 176 (13); 138 (7); 99 (5); 83 (10); 69 (14).

EMAR (IE): Encontrado, 506,1646; Calculado para (C₂₇H₃₃N₂O³⁵Cl₃), 506,1658.

3-(4,6-Dicloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1H-pirazol (203c); (73%),
óleo incolor.

RMN de ¹H: δ= 0,87 [t, 3H, *J* 6,8 Hz, N(CH₂)₉CH₃]; 1,19-1,28 [m, 14H, N(CH₂)₂(CH₂)₇CH₃]; 1,79 [quint., 2H, *J* 6,9 Hz, NCH₂CH₂(CH₂)₇CH₃]; 3,96 [t, 2H, *J* 6,9 Hz, NCH₂(CH₂)₈CH₃]; 6,98 (d, 1H, *J* 2,1 Hz, H-3'); 7,00 (d, 1H, *J* 2,1 Hz, H-5'); 7,18 (s, 1H, H-4); 7,33 (d, 1H, *J* 8,2 Hz, H-6''); 7,39 (dd, 1H, *J* 8,2 e 2,0 Hz, H-5''); 7,58 (d, 1H, *J* 2,0 Hz, H-3''); 11,98 (s, 1H, 2'-OH).

RMN de ¹³C: δ= 14,1 [N(CH₂)₉CH₃]; 22,6 [N(CH₂)₈CH₂CH₃]; 26,3 [N(CH₂)₂CH₂CH₂(CH₂)₅CH₃]; 28,9-29,7 [NCH₂CH₂CH₂(CH₂)₄(CH₂)₂CH₃]; 31,8 [N(CH₂)₇CH₂CH₂CH₃]; 49,8 [NCH₂(CH₂)₈CH₃]; 109,9 (C-4); 114,5 (C-1'); 116,2 (C-3'); 121,5 (C-5'); 127,4 (C-5''); 127,6 (C-1''); 130,0 (C-3''); 132,6 (C-6'); 132,8 (C-6''); 133,6 (C-4'); 135,2 (C-2''); 136,5 (C-4''); 139,6 (C-5); 146,8 (C-3); 158,2 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 522 [(M⁺, 4 x ³⁷Cl), 5]; 520 [(M⁺, ³⁵Cl + 3 x ³⁷Cl), 6]; 518 [(M⁺, 2 x ³⁵Cl + 2 x ³⁷Cl), 23]; 516 [(M⁺, 3 x ³⁵Cl + ³⁷Cl), 14]; 514 [(M⁺, 4 x ³⁵Cl), 55]; 497 [(M-CH₃)⁺, 4]; 485 (8); 477 [(M-Cl)⁺, 13]; 471 (6); 457 (10); 441 [(M-C₅H₁₁)⁺, 8]; 443 (26); 435 (1); 429 (25); 415 (3); 401 (9); 392 (15); 387 (100); 378 (14); 374 (75); 365 (13); 355 (6); 351 (19); 338 (6); 309 (7); 273 (7); 252 (1); 239 (4); 212 (2); 200 (6); 185 (13); 123 (4); 99 (3); 83 (6); 69 (17); 55 (53).

EMAR (IE): Encontrado, 512,0975; Calculado para (C₂₅H₂₈N₂O³⁵Cl₄), 512,0956.

3-(4,6-Dicloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1-dodecil-1H-pirazol (203d);
(73%), óleo incolor.

RMN de ^1H : δ = 0,87 [t, 3H, J 7,0 Hz, $\text{N}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$]; 1,18-1,30 [m, 18H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 1,79 [quint., 2H, J 6,9 Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 3,96 [t, 2H, J 6,9 Hz, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$]; 6,98 (d, 1H, J 2,1 Hz, H-3'); 7,00 (d, 1H, J 2,1 Hz, H-5'); 7,18 (s, 1H, H-4); 7,33 (d, 1H, J 8,2 Hz, H-6''); 7,39 (dd, 1H, J 8,2 e 2,0 Hz, H-5''); 7,58 (d, 1H, J 2,0 Hz, H-3''); 12,00 (s largo, 1H, 2'-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 14,1 [$\text{N}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$]; 22,7 [$\text{N}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 26,4 [$\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 29,0; 29,3; 29,5; 29,6; e 29,7 [$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$]; 31,9 [$\text{N}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 49,8 [$\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$]; 109,0 (C-4); 114,5 (C-1'); 116,2 (C-3'); 121,5 (C-5'); 127,5 (C-5''); 127,6 (C-1''); 130,0 (C-3''); 132,7 (C-6'); 132,9 (C-6''); 133,6 (C-4'); 135,2 (C-2''); 136,5 (C-4''); 139,6 (C-5); 146,9 (C-3); 158,3 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 548 [$(\text{M}^+, ^{35}\text{Cl} + 3 \times ^{37}\text{Cl})$, 1]; 546 [$(\text{M}^+, 2 \times ^{35}\text{Cl} + 2 \times ^{37}\text{Cl})$, 12]; 544 [$(\text{M}^+, 3 \times ^{35}\text{Cl} + ^{37}\text{Cl})$, 49]; 542 [$(\text{M}^+, 4 \times ^{35}\text{Cl})$, 100]; 527 (2); 507 (10); 485 (10); 469 (5); 457 (8); 443 (17); 441 [$(\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{15})^+$, 14]; 429 (20); 415 (3); 401 (10); 387 (100); 373 (64); 351 (14); 338 (6); 309 (8); 286 (2); 273 (12); 248 (3); 237 (12); 218 (2); 208 (9); 185 (7); 174 (11); 164 (100); 137 (65); 117 (74); 104 (26); 90 (19); 77 (26).

EMAR (IE): Encontrado, 540,1272; Calculado para $(\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}^{35}\text{Cl}_4)$, 540,1269.

5.2.12. Síntese de 1-alkuil-5-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis

A mistura de 1-alkuil-5-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol apropriado (**202a-d**) (0,48 mmol) em ácido acético (5,2 ml) e ácido clorídrico (0,70 ml) permaneceu em agitação a 100°C, sob atmosfera de azoto durante 48 horas. Após este período, verteu-se a mistura reaccional sobre água (20ml) e gelo e extraiu-se a fase orgânica com clorofórmio (2 x 20 ml). Esta fase orgânica foi concentrada e purificada através de cromatografia em camada fina, usando como eluente uma mistura de éter de petróleo/acetato de etilo (9:1). Deste modo obtiveram-se os 1-alkuil-5-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazóis pretendidos (**204a-d**) com bons rendimentos.

5-(4-Cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1H-pirazol (204a); (61%), sólido branco (cristalizado em etanol); **p.f.** 87-88°C.

RMN de ^1H : δ = 0,87 [t, 3H, J 6,8 Hz, $N(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 1,19-1,29 [m, 14H, $N(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$]; 1,78 [quint., 2H, J 7,2, $N\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$]; 4,02 [t, 2H, J 7,2 Hz, $N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 5,79 (s largo, 1H, 2'-OH); 6,84 (s, 1H, H-4); 7,02 (dd, 1H, J 8,1 e 2,0 Hz, H-5'); 7,04 (d, 1H, J 2,0 Hz, H-3'); 7,17 (d, 1H, J 8,1 Hz, H-6'); 7,30 (dd, 1H, J 8,4 e 2,1 Hz, H-5''); 7,47 (d, 1H, J 2,1 Hz, H-3''); 7,83 (d, 1H, J 8,4 Hz, H-6'').

RMN de ^{13}C : δ = 14,1 [$N(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 22,6 [$N(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 26,4 [$N(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$]; 29,0; 29,2; 29,37; 29,45; 30,4 [$N\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$]; 31,8 [$N(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 49,8 [$N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 107,8 (C-4); 115,3 (C-1'); 116,6 (C-3'); 121,0 (C-5'); 127,3 (C-5''); 130,1 (C-3''); 130,4 (C-1''); 131,2 (C-6''); 131,4 (C-6'); 132,7 (C-2''); 134,0 (C-4''); 136,4 (C-4'); 137,1 (C-5); 147,7 (C-3); 154,3 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 484 [$(\text{M}^+, 3 \times ^{37}\text{Cl})$, 2]; 482 [$(\text{M}^+, ^{35}\text{Cl} + 2 \times ^{37}\text{Cl})$, 15]; 480 [$(\text{M}^+, 2 \times ^{35}\text{Cl} + ^{37}\text{Cl})$, 39]; 478 [$(\text{M}^+, 3 \times ^{35}\text{Cl})$, 40]; 463 [$(\text{M}-\text{CH}_3)^+$, 5]; 451 (7); 435 [$(\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7)^+$, 6]; 421 [$(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9)^+$, 9]; 407 [$(\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{11})^+$, 23]; 393 [$(\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{13})^+$, 25]; 379 [$(\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{15})^+$, 3]; 365 [$(\text{M}-\text{C}_8\text{H}_{17})^+$, 12]; 353 (100); 352 (63); 338 (79); 317 (17); 304 (6); 290 (3); 275 (9); 239 (10); 224 (2); 212 (8); 176 (15); 152 (6); 123 (6); 111 (4); 91 (20); 69 (17).

EMAR (IE): Encontrado, 478,1326; Calculado para $(\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}^{35}\text{Cl}_3)$, 478,1345.

5-(4-Cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-dodecil-1H-pirazol (204b); (38%),
óleo incolor.

RMN de ^1H : δ = 0,87 [t, 3H, J 6,8 Hz, $N(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$]; 1,14-1,29 [m, 18H, $N(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 1,73 [quint., 2H, J 6,9, $N\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 4,01 [t, 2H, J 6,9 Hz, $N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$]; 6,76 (s, 1H, H-4); 6,91 (d, 1H, J 1,9 Hz, H-3'); 6,96 (dd, 1H, J 8,2 e 1,9 Hz, H-5'); 7,15 (d, 1H, J 8,2 Hz, H-6'); 7,25 (dd, 1H, J 8,4 e 2,1 Hz, H-5''); 7,45 (d, 1H, J 2,1 Hz, H-3''); 7,74 (d, 1H, J 8,4 Hz, H-6'').

RMN de ^{13}C : δ = 14,1 [$N(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$]; 22,7 [$N(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 26,4 [$N(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 29,0-30,3 [$N\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$]; 31,9 [$N(\text{CH}_2)_9\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 49,9 [$N\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$]; 107,9 (C-4); 115,6 (C-1'); 116,5 (C-3'); 120,7 (C-5'); 127,2 (C-5''); 130,0 (C-3''); 130,4 (C-1''); 131,2 (C-6''); 131,7 (C-6'); 132,8 (C-2''); 134,1 (C-4''); 136,2 (C-4'); 138,5 (C-5); 147,5 (C-3); 154,6 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 512 [$(\text{M}^+, 3 \times ^{37}\text{Cl})$, 0,32]; 510 [$(\text{M}^+, ^{35}\text{Cl} + 2 \times ^{37}\text{Cl})$, 3]; 508 [$(\text{M}^+, 2 \times ^{35}\text{Cl} + ^{37}\text{Cl})$, 8]; 506 [$(\text{M}^+, 3 \times ^{35}\text{Cl})$, 8]; 463 [$(\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7)^+$, 2]; 421 [$(\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{13})^+$, 2]; 393

$[(M-C_8H_{17})^+, 4]$; 365 $[(M-C_{10}H_{21})^+, 2]$; 351 $[(M-C_{11}H_{23})^+, 20]$; 338 (17); 317 (5); 304 (3); 275 (2); 239 (2); 176 (3); 118 (2); 69 (8).

EMAR (IE): Encontrado, 506,1655; Calculado para $(C_{27}H_{33}N_2O^{35}Cl_3)$, 506,1658.

5-(4,6-Dicloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1H-pirazol (204c); (29%), sólido branco (cristalizado em etanol); **p.f.** 67-68°C.

RMN de 1H : δ = 0,88 [t, 3H, J 6,8 Hz, $N(CH_2)_9CH_3$]; 1,18-1,28 [m, 14H, $N(CH_2)_2(CH_2)_7CH_3$]; 1,75 [quint., 2H, J 6,5 Hz, $NCH_2CH_2(CH_2)_7CH_3$]; 3,86-4,00 [m, 2H, $NCH_2(CH_2)_8CH_3$]; 6,85 (s, 1H, H-4); 6,91 (s largo, 1H, 2'-OH); 6,93 (d, 1H, J 2,0 Hz, H-3'); 7,11 (d, 1H, J 2,0 Hz, H-5'); 7,29 (dd, 1H, J 8,5 e 2,1 Hz, H-5''); 7,47 (d, 1H, J 2,1 Hz, H-3''); 7,84 (d, 1H, J 8,5 Hz, H-6'').

RMN de ^{13}C : δ = 14,1 [$N(CH_2)_9CH_3$]; 22,6 [$N(CH_2)_8CH_2CH_3$]; 26,4 [$N(CH_2)_2CH_2(CH_2)_6CH_3$]; 29,0; 29,1; 29,3; 29,4; 29,5 [$N(CH_2)_3(CH_2)_4(CH_2)_2CH_3$]; 30,0 [$NCH_2CH_2(CH_2)_5(CH_2)_2CH_3$]; 31,8 [$N(CH_2)_7CH_2CH_2CH_3$]; 50,1 [$NCH_2(CH_2)_8CH_3$]; 108,7 (C-4); 115,0 (C-3'); 115,1 (C-1'); 121,7 (C-5'); 127,2 (C-5''); 130,1 (C-3''); 130,3 (C-1''); 131,1 (C-6''); 132,7 (C-2''); 133,9 (C-4''); 134,0 (C-6'); 135,7 (C-4'); 136,7 (C-5); 147,7 (C-3); 155,8 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 520 $[(M^+, ^{35}Cl + 3 \times ^{37}Cl), 1]$; 518 $[(M^+, 2 \times ^{35}Cl + 2 \times ^{37}Cl), 4]$; 516 $[(M^+, 3 \times ^{35}Cl + ^{37}Cl), 7]$; 514 $[(M^+, 4 \times ^{35}Cl), 29]$; 497 $[(M-OH)^+, 2]$; 479 $[(M-Cl)^+, 9]$; 457 (6); 441 $[(M-C_5H_{11})^+, 16]$; 429 (23); 415 (2); 401 (8); 387 (100); 374 (73); 351 (28); 340 (11); 338 (10); 324 (3); 317 (5); 309 (7); 282 (2); 273 (9); 248 (1); 246 (4); 239 (4); 224 (1); 216 (5); 210 (9); 200 (7); 187 (11); 185 (14); 174 (13); 172 (15); 159 (6); 147 (3); 138 (6); 136 (7); 123 (9); 111 (4); 99 (3); 87 (4); 83 (5); 75 (6); 69 (18); 55 (40).

EMAR (IE): Encontrado, 512,0938; Calculado para $(C_{25}H_{28}N_2O^{35}Cl_4)$, 512,0956.

5-(4,6-Dicloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-dodecil-1H-pirazol (204d); (70%), óleo incolor.

RMN de 1H : δ = 0,88 [t, 3H, J 6,7 Hz, $N(CH_2)_{11}CH_3$]; 1,16-1,29 [m, 18H, $N(CH_2)_2(CH_2)_9CH_3$]; 1,74 [quint., 2H, J 6,4 Hz, $NCH_2CH_2(CH_2)_9CH_3$]; 3,84-4,00 [m, 2H, $NCH_2(CH_2)_{10}CH_3$]; 6,83 (s, 1H, H-4); 6,88 (d, 1H, J 1,9 Hz, H-3'); 6,92 (s largo, 1H, 2'-OH);

7,10 (d, 1H, *J* 1,9 Hz, H-5'); 7,28 (dd, 1H, *J* 8,5 e 2,2 Hz, H-5''); 7,46 (d, 1H, *J* 2,2 Hz, H-3''); 7,81 (d, 1H, *J* 8,5 Hz, H-6'').

RMN de ^{13}C : δ = 14,1 [$\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$]; 22,7 [$\text{N}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 26,4 [$\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$]; 29,0; 29,3; 29,4; 29,5; 29,6 [$\text{N}(\text{CH}_2)_3(\text{CH}_2)_6(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$]; 30,0 [$\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$]; 31,9 [$\text{N}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$]; 50,1 [$\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$]; 108,8 (C-4); 114,9 (C-3'); 115,1 (C-1'); 121,6 (C-5'); 127,2 (C-5''); 130,1 (C-3''); 130,2 (C-1''); 131,2 (C-6''); 132,8 (C-2''); 134,1 (C-4'); 134,3 (C-6'); 135,7 (C-4'); 136,7 (C-5); 147,7 (C-3); 155,9 (C-2').

EM (IE) m/z (int. rel.): 548 [$(\text{M}^+, {}^{35}\text{Cl} + 3 \times {}^{37}\text{Cl})$, 1]; 546 [$(\text{M}^+, 2 \times {}^{35}\text{Cl} + 2 \times {}^{37}\text{Cl})$, 11]; 544 [$(\text{M}^+, 3 \times {}^{35}\text{Cl} + {}^{37}\text{Cl})$, 38]; 542 [$(\text{M}^+, 4 \times {}^{35}\text{Cl})$, 93]; 507 [$(\text{M}-\text{Cl})^+$, 21]; 485 (12); 469 (4); 457 [$(\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{13})^+$, 7]; 443 (19); 429 (15); 415 (2); 401 (6); 385 [$(\text{M}-\text{C}_{11}\text{H}_{23})^+$, 65]; 374 (45); 351 (10); 341 (4); 309 (3); 281 (9); 248 (3); 223 (8); 207 (4); 185 (13); 172 (10); 159 (4); 149 (6); 123 (5); 111 (3); 97 (6); 83 (11); 69 (40); 55 (100).

EMAR (IE): Encontrado, 540,1243; Calculado para $(\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}^{35}\text{Cl}_4)$, 540,1269.

5.2.13. Síntese de 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-2-propeno-1-onas

A uma solução da 2'-benziloxi-4'-cloroacetofenona adequadamente substituída (**198a,b**) (0,77 mmol) em metanol (20 ml), adicionou-se hidróxido de sódio (1,23 g; 30,7 mmol em 2,0 ml de água) e 2,4-diclorobenzaldeído (0,16 g; 0,92 mmol). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto, durante 2 horas. Após este período, verteu-se a mistura reaccional sobre água (50 ml) e gelo e acidificou-se a pH 2 com uma solução de ácido clorídrico a 20%. Extraui-se a fase orgânica com clorofórmio e esta foi lavada com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio, concentrada e purificada através de cromatografia em camada fina usando como eluente uma mistura de éter de petróleo/diclorometano (1:1). As 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-2-propeno-1-onas (**205a,b**) foram obtidas com rendimentos de 97% e 88%, sob a forma de sólidos amarelos (cristalizadas em etanol).

1-(2-Benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-2-propeno-1-ona (205a); (97%),
sólido amarelo (cristalizado em etanol); **p.f.** 156-158°C.

RMN de ^1H : δ = 5,13 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6,99 (d, 1H, J 8,5 Hz, H-6''); 7,03 (dd, 1H, J 8,5 e 1,8 Hz, H-5''); 7,07 (dd, 1H, J 8,2 e 1,8 Hz, H-5'); 7,10 (d, 1H, J 1,8 Hz, H-3'); 7,31-7,44 (m, 5H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7,39 (d, 1H, J 1,8 Hz, H-3''); 7,41 (d, 1H, J 15,8 Hz, H- α); 7,76 (d, 1H, J 8,2 Hz, H-6'); 7,95 (d, 1H, J 15,8 Hz, H- β).

RMN de ^{13}C : δ = 71,2 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 113,3 (C-3'); 121,6 (C-5'); 126,9 (C-1'); 127,3 (C-5''); 128,0 (C-2''', 6'''); 128,2 (C-6''); 128,6 (C-4'''); 128,8 (C-3''', 5'''); 129,3 (C- α); 129,8 (C-3''); 131,9 (C-1''); 132,4 (C-6'); 135,3 (C-1'''); 135,89 (C-2''); 135,92 (C-4''); 137,1 (C- β); 139,6 (C-4'); 158,3 (C-2'); 189,7 (C-1).

EM (IE) m/z (int. rel.): 420 [$(\text{M}^+, {}^{35}\text{Cl} + 2 \times {}^{37}\text{Cl})$, 1]; 418 [$(\text{M}^+, 2 \times {}^{35}\text{Cl} + {}^{37}\text{Cl})$, 2]; 416 [$(\text{M}^+, 3 \times {}^{35}\text{Cl})$, 2]; 381 [$(\text{M}-\text{Cl})^+$, 15]; 325 [$(\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7)^+$, 9]; 291 (3); 257 (3); 248 (11); 227 (1); 199 (4); 170 (3); 155 (6); 135 (4); 126 (1); 99 (4); 91 (C_7H_7^+ , 100); 75 (2); 65 (11).

Análise elementar: Calculado para ($\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{O}_2$; Mr = 417,719): C 63,26; H 3,62; Encontrado: C 63,26; H 3,75%.

1-(2-Benziloxi-4,6-diclorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-2-propeno-1-ona (205b); (88%),
sólido amarelo (cristalizado em etanol); **p.f.** 161-162°C.

RMN de ^1H : δ = 5,06 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6,86 (d, 1H, J 16,2 Hz, H- α); 6,93 (d, 1H, J 1,6 Hz, H-5'); 7,09 (d, 1H, J 1,6 Hz, H-3'); 7,25-7,37 (m, 6H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ e H-5''); 7,43 (d, 1H, J 2,1 Hz, H-3''); 7,55 (d, 1H, J 8,5 Hz, H-6''); 7,65 (d, 1H, J 16,2 Hz, H- β).

RMN de ^{13}C : δ = 70,9 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 111,9 (C-3'); 122,2 (C-5'); 127,0 (C-2''', 6'''); 127,1 (C-1'); 127,6 (C-5''); 128,2 (C-4'''); 128,57 (C-6''); 128,62 (C-3''', 5'''); 129,7 (C- α); 130,0 (C-3''); 131,1 (C-1''); 132,3 (C-6'); 135,2 (C-1'''); 135,7 (C-2''); 136,2 (C-4'); 136,9 (C-4''); 140,9 (C- β); 156,9 (C-2'); 192,3 (C-1).

EM (IE) m/z (int. rel.): 456 [$(\text{M}^+, 2 \times {}^{35}\text{Cl} + 2 \times {}^{37}\text{Cl})$, 0,5]; 454 [$(\text{M}^+, 3 \times {}^{35}\text{Cl} + {}^{37}\text{Cl})$, 2]; 452 [$(\text{M}^+, 4 \times {}^{35}\text{Cl})^+$, 5]; 415 (47); 393 (3); 361 [$(\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7)^+$, 33]; 335 (6); 325 (17); 305 [$(\text{M}-\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2)^+$, 6]; 291 (12); 262 (21); 248 (100); 233 (15); 199 (13); 189 (38); 172 (20); 160 (7); 146 (3); 135 (25); 125 (5); 109 (4); 99 (14); 91 (7).

EMAR (FAB⁺-LR): Encontrado, 450,9828; Calculado para ($\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{O}_2{}^{35}\text{Cl}_4$), 450,9826.

5.2.14. Síntese de 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-2,3-dibromo-3-(2,4-diclorofenil)propano-1-onas

A uma solução da 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-3-(2,4-diclorofenil)-2-propeno-1-ona adequadamente substituída (**205a,b**) (0,51 mmol) em ácido acético 10 ml adicionou-se tribrometo de piridíneo (0,24 g; 0,76 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto durante 4 horas e meia. Após este período verteu-se a mistura reaccional sobre água (20 ml) e gelo. O precipitado formado foi filtrado, dissolvido em clorofórmio e lavado com água destilada. O solvente foi evaporado à secura e o resíduo obtido foi cristalizado em etanol. As 1-(2-benziloxi-4-clorofenil)-2,3-dibromo-3-(2,4-diclorofenil)propano-1-onas (**206a,b**) foram obtidas sob a forma de sólidos brancos com rendimentos de 89% e 94%, respectivamente.

1-(2-Benziloxi-4-clorofenil)-2,3-dibromo-3-(2,4-diclorofenil)propano-1-ona (206a); (89%), sólido branco (cristalizado em etanol); **p.f.** 141-142°C.

RMN de ^1H ($[\text{D}_6]$ DMSO, T = 55°C): δ = 5,38 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,95 (d, 1H, J 11,5 Hz, H-3); 6,32 (d, 1H, J 11,5 Hz, H-2); 7,10 (d, 1H, J 8,1 Hz, H-6''); 7,24 (dd, 1H, J 8,4 e 1,9 Hz, H-5'); 7,35 (dd, 1H, J 8,1 e 2,0 Hz, H-5''); 7,51-7,64 (m, 5H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7,54 (d, 1H, J 1,9 Hz, H-3'); 7,65 (d, 1H, J 2,0 Hz, H-3''); 7,92 (d, 1H, J 8,4 Hz, H-6').

RMN de ^{13}C ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ = 43,5 (C-3); 49,3 (C-2); 71,4 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 114,4 (C-3'); 121,4 (C-5'); 122,1 (C-1'); 128,2 (C-5''); 128,8 (C-3''',4''',5'''); 129,1 (C-2''',6'''); 129,3 (C-3''); 130,4 (C-6''); 133,0 (C-6',2''); 133,5 (C-1''); 134,5 (C-4''); 135,3 (C-1'''); 140,5 (C-4'); 158,7 (C-2'); 190,0 (C-1).

Análise elementar: Calculado para $(\text{C}_{22}\text{H}_{15}^{79}\text{Br}_2\text{Cl}_3\text{O}_2)$; Mr = 577,520): C 45,75; H 2,62; Encontrado: C 45,90; H 2,78%.

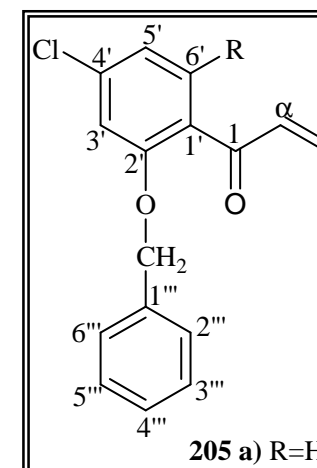
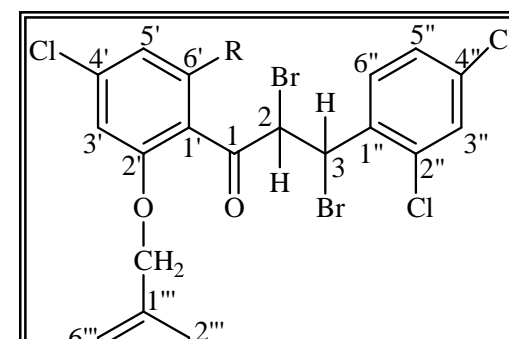
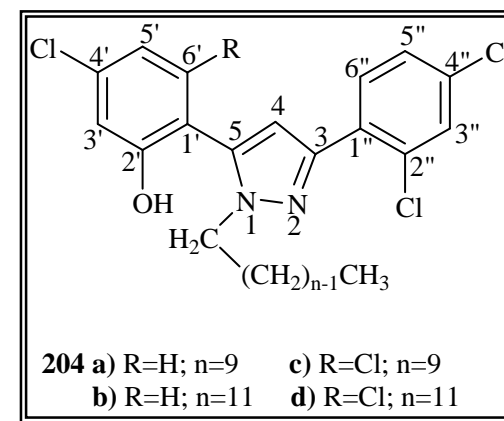
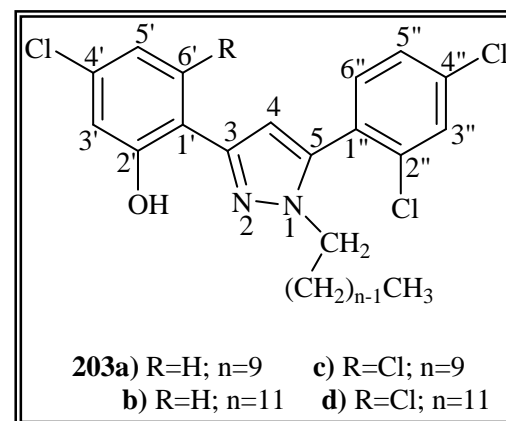
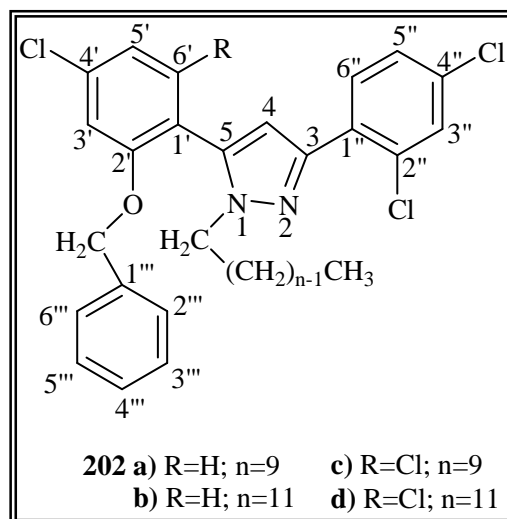
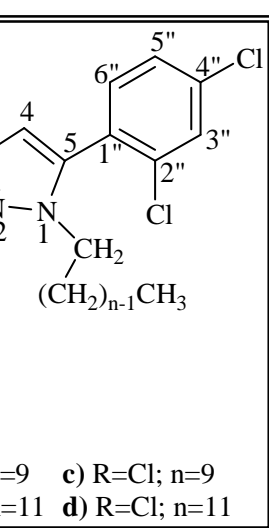
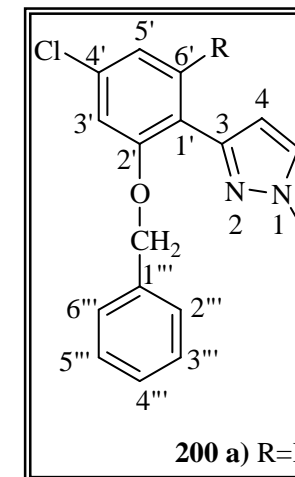
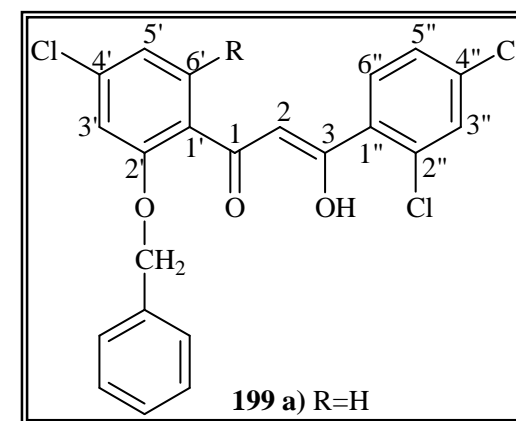
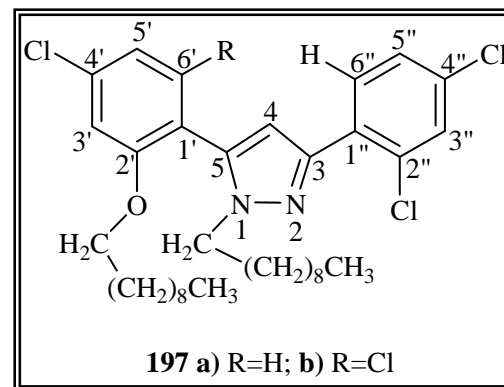
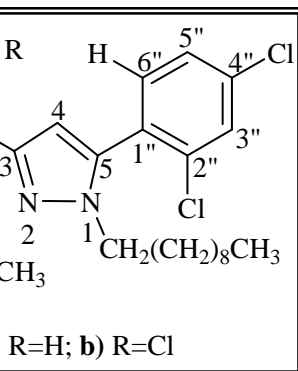
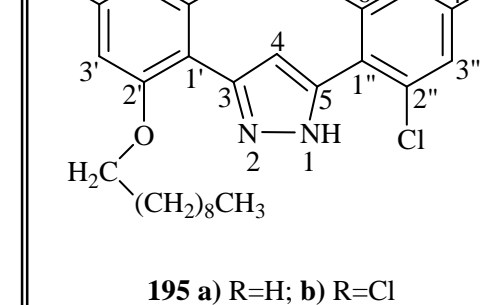
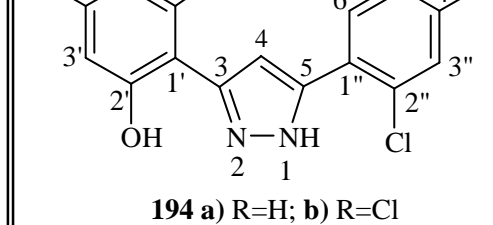
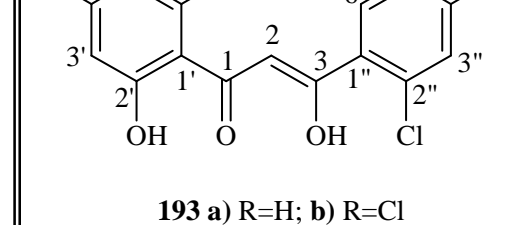
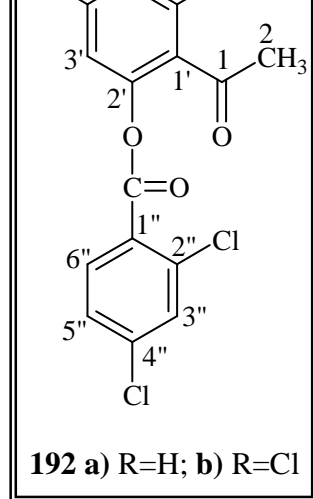
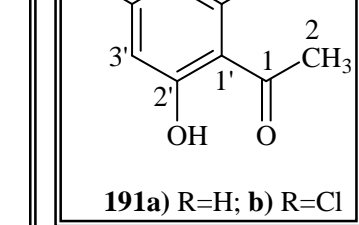
1-(2-Benziloxi-4,6-diclorofenil)-2,3-dibromo-3-(2,4-diclorofenil)propano-1-ona (206b); (94%), sólido branco (cristalizado em etanol); **p.f.** 148-149°C.

RMN de ^1H ($[\text{D}_6]$ DMSO, T = 45°C): δ = 5,23 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,82 (d, 1H, J 11,0 Hz, H-3); 6,08 (d, 1H, J 11,0 Hz, H-2); 7,24 (d, 1H, J 1,5 Hz, H-5'); 7,33 (d, 1H, J 1,5 Hz, H-3');

7,35-7,44 (m, 3H, H-3''',5''',4'''); 7,51 (dd, 1H, *J* 9,0 e 1,5 Hz, H-5''); 7,54-7,58 (m, 3H, H-2''',6''',6''); 7,64 (d, 1H, *J* 1,5 Hz, H-3'').

RMN de ^{13}C ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ = 40,3 (C-3); 51,2 (C-2); 70,6 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 112,7 (C-3'); 121,2 (C-5'); 123,7 (C-1'); 127,7 (C-2''',6'''); 128,2 (C-5''); 128,5 (C-4'''); 128,6 (C-3''',5'''); 128,7 (C-3''); 129,5 (C-6''); 133,6 (C-2''); 134,4 (C-1''); 135,0 (C-1'''); 135,8 (C-6', 4''); 137,4 (C-4'); 155,9 (C-2'); 189,6 (C-1).

EMAR (ESI): Encontrado, 630,8007; Calculado para $(\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{O}_2^{79}\text{Br}_2^{35}\text{Cl}_4^{23}\text{Na})$, 630,7997.



6. Bibliografia

1. Ver referência 4 do Capítulo 1 da Parte II.
2. S. P. Nikas, J. Grzybowska, D. P. Papahatjis, A. Charalambous, A. R. Banijamali, R. Chari, P. Fan, T. Kourouli, S. Lin, A. J. Nitowski, G. Marciniak, Y. Guo, X. Li, Chia-Lin J. Wang, A. Makriyannis, *The AAPS Journal*, **2004**, 6(4), 1.
3. A. Lévai, *Arkivoc*, **2005** (ix), 344.
4. I. Rozas, M. Martín, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1996**, 36, 872.
5. R. Morrison e R. Boyd, “Química Orgânica”, Fundação Calouste Gulbenkian, 11^a. Edição, p. 1158.
6. Ver referência 53 do Capítulo 1 da Parte I.
7. W. Baker, *J. Chem. Soc.* **1933**, 1381.
8. H. S. Mahal, K. Venkataraman, *J. Chem. Soc.* **1934**, 1767.
9. W. A. Price, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, *Heterocycles* **1993**, 36, 2601.
10. G. Coispeau e J. Elguero, *Bull. Soc. Chim. France*, **1970**, 7, 2717.
11. S. P. Singh, D. Kumar, H. Batra, R. Naithani, I. Rozas e J. Elguero, *Can. J. Chem.*, **2000**, 78, 1109.
12. a) M. Hichour, F. Mary, C. Marzin, M. Naji, G. Tarrago, *J. Heterocyclic. Chem.*, **1993**, 30, 1097. b) H. Kawamoto, F. Nakatsubo e K. Murakami, *Synth. Commun.*, **1996**, 26 (3), 531.
13. A. C. Jain, R. C. Gupta e R. Khazanchi, *Tetrahedron*, **1979**, 35, 413.
14. Ver referência 72 do Capítulo 3 da Parte I.
15. D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro e J. Elguero, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 747.
16. M. Tsukayama, K. Fujimoto, T. Horie, M. Masumura, M. Nakayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, 58, 136.
17. M. L. Go, X. Wu, X. L. Liu, *Curr. Med. Chem.*, **2005**, 12, 483.
18. Ver referência 28 do Capítulo 1 da Parte I.
19. F. W. McLafferty, “*Interpretation of mass spectra*”, University Science Books, California, **1980**, p. 200.
20. M. A. Rabbih, E. T. M. Selim, *Org. Mass Spectrom.*, **1980**, 15, 195.
21. J. B. Westmore, W. D. Buchannon, L. Plaggenborg, B.W. Wenclawiak, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **1998**, 9, 29.

- 22. Ver referência 1 do Capítulo 2 da Parte I.
- 23. Ver referência 3 do Capítulo 2 da Parte II.

Capítulo 4

Avaliação Biológica de Compostos com Potencial
Actividade Canabinóide: Ensaaios de “Binding”-
União Competitiva de Radioligandos

1. Introdução	471
2. “Binding” - união competitiva de radioligandos	471
2.1. Fundamento do método	471
2.2. Limitações dos ensaios de “binding”	473
2.3. Ensaios de “binding” ou de união de radioligandos: questões práticas	474
3. Análise dos resultados de “binding” de compostos do tipo pirazol: ensaios de competição.....	476
3.1. “Binding” de (Z)- e (E)-1-alkuil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1 <i>H</i> -pirazóis e derivados.....	477
3.2. Conclusões	484
3.3. “Binding” de 1-alkuil-3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis e 1-alkuil-5-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazóis	486
4. Procedimento experimental	488
Parte A: Preparação de reagentes.....	488
Parte B: Preparação das membranas	488
Parte C: Preparação dos fármacos (ou dos compostos a testar)	489
Parte D: Preparação do radioligando	490
Parte E: Preparação dos conjuntos de 30 tubos para os ensaios de “binding”	490
Parte F: Quantificação da união ligando-receptor.....	491
5. Bibliografia.....	492

Avaliação Biológica de Compostos com Potencial Actividade Canabinóide: Ensaio de “Binding” – União Competitiva de Radioligandos

1. Introdução

Nos últimos anos tem-se verificado um crescente interesse na utilização do cannabis para fins medicinais. Contudo a sua utilização terapêutica continua a ser um assunto muito controverso. Apesar disso tem vindo a crescer a investigação em torno da procura de novos medicamentos contendo um princípio activo do tipo canabinóide (THC ou outros canabinóides) e avaliação dos seus efeitos biológicos. Os anos 90 registaram os maiores avanços no conhecimento sobre o modo de acção do THC e outros canabinóides ao nível do sistema nervoso central.¹ Desde então têm-se intensificado os estudos nesta área.

Atendendo a estes factos, considerou-se conveniente e pertinente avaliar a actividade canabinóide de alguns compostos do tipo pirazol sintetizados. Sendo este trabalho interdisciplinar e condicionado pelo tempo, não foi possível efectuar um estudo muito aprofundado. Limitou-se à avaliação da afinidade destes compostos para receptores canabinóides do tipo CB₁, recorrendo a ensaios de “binding” (marcação com radioligandos). A afinidade em relação a receptores canabinóides do tipo CB₂ e a eficácia destes compostos, isto é, a sua capacidade para induzir respostas celulares, não foram estudadas.

Neste capítulo é feita a descrição da metodologia usada na avaliação biológica destes compostos e a análise dos resultados obtidos.

2. “Binding” - união competitiva de radioligandos

2.1. Fundamento do método

Apesar dos grandes avanços da biologia celular, a união competitiva de radioligandos a fracções de membrana é um método que ainda é largamente utilizado para o reconhecimento de receptores. Já em 1959 (Yalow e Berson) e em 1960 (Ekins)² publicaram os seus estudos sobre a união competitiva de radioligandos a receptores. Esta

técnica – “**binding**” - continua a ser muito usada porque pode ser aplicada à grande maioria dos sistemas de neurotransmissores e hormonas conhecidos, uma vez que existem centenas de radioligandos comercialmente disponíveis. Em várias áreas da neurociência esta técnica tem permitido a quantificação de receptores envolvidos em diversos processos fisiológicos e patológicos, utilizando tanto células como tecidos, incluindo cérebro humano *post mortem*. É uma técnica sensível e de fácil execução.²

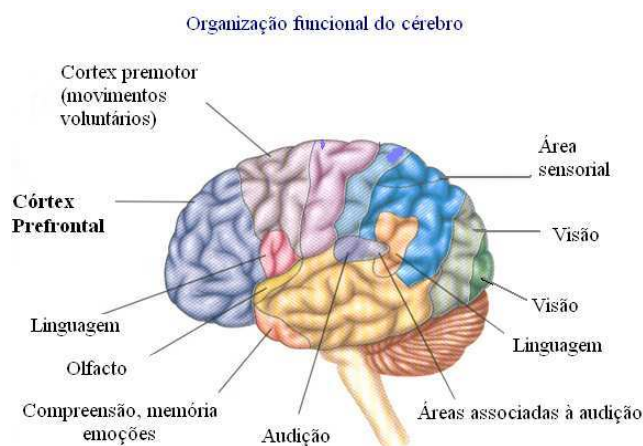
O resultado da interacção entre um fármaco e o seu receptor é a produção de uma resposta funcional. Esta resposta por sua vez depende das modificações celulares que se desencadeiam como resultado da activação do receptor. A resposta farmacológica só se produz quando o fármaco ocupa o receptor durante um certo tempo. Por isso é fundamental avaliar a tendência que o fármaco tem para se unir ao receptor isto é a **afinidade** e, posteriormente, a sua capacidade para induzir respostas celulares, ou seja a sua **eficácia**.³ Para isso recorreremos a ensaios de “**binding**” - **ensaios de competição de radioligandos**. Nos ensaios de competição mede-se a ligação de uma concentração de ligando marcado com isótopos radioactivos na presença de várias concentrações de ligando não marcado (ou seja do composto que se pretende testar ou do fármaco). Quanto menor for a concentração de fármaco necessária para ocupar metade dos receptores existentes maior é a sua afinidade.

O facto de um fármaco interagir especificamente e com elevada afinidade com um receptor não significa que dessa interacção resulte sempre uma acção farmacológica. Para que isso ocorra, é preciso que o fármaco tenha o poder de modificar a molécula receptora para que daí se desencadeie um determinado efeito. Define-se como **eficácia de um fármaco** a sua capacidade para a partir da interacção com o receptor modificar diversos processos de transdução de resposta celular e gerar uma resposta biológica. O fármaco que apresenta esta característica denomina-se **agonista** e o que se une ao receptor mas não o activa denomina-se **antagonista**. É frequente verificar que pequenas alterações na estrutura de um fármaco podem modificar a sua eficácia, por este motivo, dentro de uma família farmacológica, uns podem ter propriedades agonistas e outros antagonistas.³

A afinidade dos novos compostos sintetizados, para se ligarem a receptores canabinóides foi avaliada recorrendo a ensaios de competição (ou “binding”) contra [**³H]-CP-55,940: (-)-3-[2-hidroxi-4-(1,1-dimetilheptil)fenil-4-(3-hidroxipropil)-ciclo-hexanol], um radioligando selectivo para canabinóides segundo o procedimento**

adoptado para estes ensaios.³

Os ensaios foram realizados em membranas de córtex frontal obtido *post-mortem*, uma área cerebral que apresenta uma grande densidade de receptores canabinóides. Ligandos selectivos de canabinóides como o **rimonabant (SR141716A)**, o **SR144528** e o **AM251** foram usados como referências.



2.2. Limitações dos ensaios de “binding”

O “binding” de canabinóides apresenta dois problemas típicos que nem sempre são fáceis de resolver. Um desses problemas é a elevada união ou fixação não específica. A fixação não específica inclui a união de radioligando a outros receptores, aos filtros de fibra de vidro (que veremos adiante), assim como a adsorção do tecido e a sua dissolução nos lípidos da membrana. Os compostos do tipo pirazol que se testaram apresentam uma fixação não específica da ordem dos 50%. Uma fixação específica tão elevada não nos permite detectar pequenas variações que na realidade ocorrem e que seriam importantes para traçar rigorosamente a curva de inibição e ter ideia mais precisa da afinidade do composto.

O outro problema dos compostos a testar é a solubilidade. Os compostos do tipo pirazol são pouco ou nada solúveis em água e consequentemente também não são solúveis no tampão de incubação que se usa para preparar as membranas. Por isso usou-se o DMSO para dissolver os compostos a testar. Os resultados obtidos permitiram concluir que em concentrações mais altas como sejam 10^{-4} e 10^{-3} ocorre geralmente a precipitação dos compostos na mistura tampão de incubação/DMSO o que impediu obter resultados fiáveis e consequentemente impediu o traçado duma curva de inibição mais rigorosa. Para contornar o problema da solubilidade, efectuaram-se alguns ensaios usando etanol como solvente. Os resultados obtidos com este solvente foram melhores e as concentrações em que o etanol é usado nestes ensaios não são tóxicas.

A quantificação da união ligando-receptor exige a separação do radioligando unido ao receptor, daquele que se encontra livre em solução. Nos ensaios de união a membranas, os métodos de separação vulgarmente utilizados são a filtração rápida através de filtros de fibra de vidro e a centrifugação. O principal factor limitante da filtração é a velocidade da dissociação do complexo radioligando-receptor. Os fragmentos de membrana que contêm os complexos radioligando-receptor são retidos pelo filtro e o radioligando livre por ter dimensões mais pequenas que o complexo passa através do filtro. Para reduzir a fixação não específica as membranas foram lavadas com tampão e saturadas com BSA (uma proteína que se usa para saturar outros receptores que não interessam e podem interferir) e os filtros foram previamente humedecidos com uma solução de polietilenimina a 0,1% o que diminui a união específica ao filtro.

2.3. Ensaios de “binding” ou de união de radioligandos: questões práticas

2.3.1. Selecção do radioligando

Nos ensaios de “binding” o primeiro problema que o investigador tem de resolver é a escolha do radioligando mais adequado. Uma característica importante a ter em conta é o isótopo radioactivo. Neste tipo de estudos, os isótopos de uso mais comum são o trítio (^3H) e o iodo-125 (^{125}I), enquanto que outros como o carbono-14 (^{14}C), o fósforo-32 (^{32}P) e o enxofre-35 (^{35}S) não são utilizados para a síntese de radioligandos ou devido à baixa actividade específica dos radiocompostos e/ou ao curto tempo de vida média dos isótopos. Relativamente aos compostos iodados, os compostos tritiados apresentam a vantagem de não alterar as propriedades físico-químicas nem a actividade biológica do composto. Por isso o radioligando (^3H) é biologicamente indistinguível do composto não marcado radioactivamente. Outra vantagem do trítio (^3H) é o seu longo tempo de vida média, cerca de 12,5 anos comparado com os 2 meses de vida média do iodo-125 (^{125}I).⁴ Estes últimos têm de ser preparados cada quatro a seis semanas. Contudo, os radioligandos iodados apresentam a vantagem de terem uma elevada actividade específica, o que é bastante útil quando a densidade de receptores é baixa e além disso pode incorporar-se facilmente a ligandos peptídicos.

Um aspecto muito importante que se deve considerar é a afinidade e especificidade do radioligando pelo receptor. Em geral, o melhor ligando será o de maior afinidade para o receptor; assim podem usar-se concentrações baixas, o que resulta numa menor união não específica (isto é, união a outros sítios aceitadores sem importância fisiológica). O trítio [³H]-CP-55,940 foi o radioligando usado nos estudos de “binding” que se efectuaram.²

2.3.2. Preparação das membranas

Na avaliação da actividade canabinóide optou-se por efectuar os estudos de “binding” em membranas de seres humanos, uma vez que os resultados têm mais relevância, sobretudo quando o objectivo destes estudos visa uma possível aplicação terapêutica dos compostos testados. As amostras de tecido de cérebro humano usadas nos ensaios de “binding” foram obtidas na autópsia de cadáveres, vítimas de causas de morte violentas (por exemplo, acidentes de viação), mas que não apresentavam patologias do foro neurológico. A colheita foi efectuada de acordo com os protocolos do Instituto Anatómico Forense de Bilbao, Espanha, para estudos com amostras humanas *post-mortem*.

O procedimento para a preparação do tecido que contém o receptor é simples. Basicamente consiste na obtenção de uma fracção de membranas mais ou menos enriquecida do tecido original, que pode ser fresco ou congelado. No caso de ser congelado, na descongelação devem evitar-se variações bruscas de temperatura. A maioria dos receptores mantêm-se estáveis entre -20°C e -80°C, podendo ser conservados assim durante vários meses. O primeiro passo consiste na homogeneização do tecido, geralmente num meio isotónico e tamponado e numa primeira centrifugação a baixa velocidade (≈ 3000 rpm durante 10 minutos). Despreza-se o sedimento (P_1) (núcleos celulares juntamente com células intactas) e recupera-se o sobrenadante. A fracção recuperada é novamente submetida a uma centrifugação agora a uma velocidade superior (18000 rpm durante 10 minutos) obtendo-se deste modo um sedimento de membranas (P_2). Despreza-se o sobrenadante e resuspende-se novamente o sedimento. O precipitado resuspendido é incubado a 37°C durante 15 minutos para eliminar os endocanabinóides. Segue-se outra centrifugação a 18000 rpm durante 10 minutos e descarta-se o líquido sobrenadante. O sedimento obtido é submetido a duas lavagens, ressuspensão no tampão adequado e nova

centrifugação a 18000 rpm durante 10 minutos e descarta-se o líquido sobrenadante. O sedimento obtido é submetido a duas lavagens, ressuspensão no tampão adequado e nova centrifugação. A lavagem tem como objectivo a eliminação de ligandos endógenos que poderiam interferir nos ensaios de união do radioligando. O sedimento final é novamente ressuspensionado em tampão obtendo-se uma dissolução de membranas, prontas para serem adicionadas ao fármaco e ao radioligando. Na parte experimental está descrito o protocolo seguido para a preparação das soluções e das membranas que se usaram nos ensaios de “binding” de compostos do tipo pirazol.²

Nota: Os endocanabinóides são ligandos endógenos dos receptores CB₁ e CB₂. São todos eicosanóides, sendo a araquidoniletanolamida ou anandamida (AEA) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG) os mais conhecidos.

3. Análise dos resultados de “binding” de compostos do tipo pirazol: ensaios de competição

Nos ensaios de competição, são constantes a concentração do receptor e do radioligando e o tempo de incubação, mas varia a concentração do composto a testar, que se designará por fármaco inibidor. Neste tipo de ensaios pretende-se obter informação sobre a interacção entre o inibidor e o receptor a partir da competição que se estabelece pela ocupação do receptor entre o radioligando e o fármaco inibidor. Ao aumentar a concentração do inibidor, este compete com o radioligando pelo receptor, diminuindo a concentração de radioligando unido. A equação que relaciona o radioligando unido com a concentração do inibidor (I) é a seguinte (Equação 1):⁵

$$B = \frac{B_{\text{máx}} \cdot F}{K_D \left(1 + \frac{I}{K_i}\right) + F} \quad \text{(Equação 1)}$$

Nesta equação, B é a concentração de radioligando unido (B_{máx} é a concentração máxima de radioligando unido), F é a concentração de radioligando livre, I é a concentração de fármaco inibidor e K_D é a constante de dissociação do complexo radioligando-receptor. A partir desta equação podemos calcular K_i que é a constante de

inibição do fármaco inibidor e indica a sua afinidade pelo receptor. Foi este parâmetro que se determinou nos ensaios de binding que se efectuaram. K_i é expresso em unidades de concentração, normalmente em nM.

Os resultados das experiências de competição são representados graficamente com a concentração do radioligando unido no eixo das ordenadas e o logaritmo da concentração do fármaco inibidor no eixo das abcissas. Esta representação origina uma curva sigmoidal (**Figura 101**). O patamar no topo da curva corresponde à concentração de radioligando que se liga ao receptor na ausência do composto a testar (o branco); pode-se dizer que é o “binding” total. O patamar mais baixo da curva corresponde ao “binding” não específico (NS). A diferença entre estes dois patamares corresponde ao “binding” específico. A concentração do fármaco correspondente a 50% do “binding” total é o que se designa por IC_{50} , ou seja é a concentração de fármaco necessária para ocupar metade dos receptores. A equação 2 relaciona a concentração do radioligando unido com a concentração do inibidor e o valor de IC_{50} . Nesta equação, n é o coeficiente de pseudoHill. Valores de n inferiores à unidade podem indicar que o inibidor interacciona com dois sítios de união distintos.

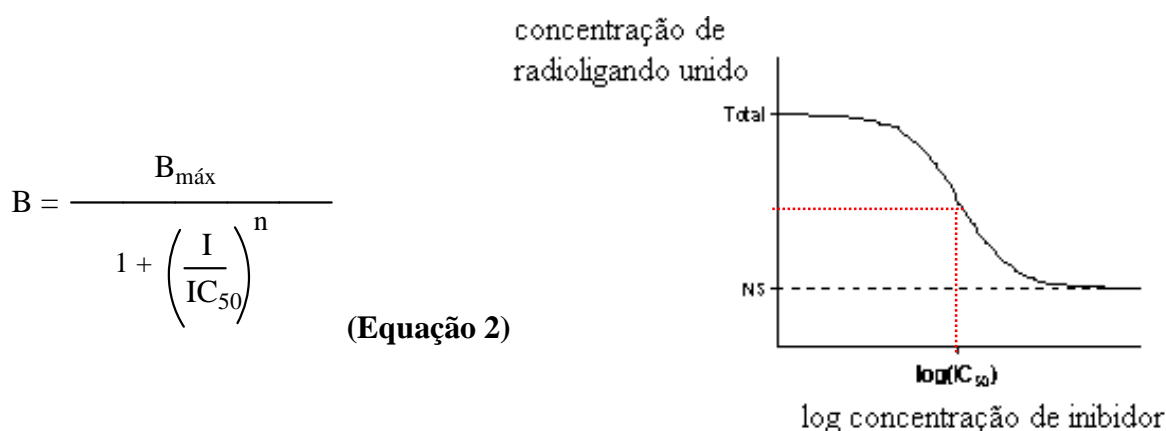


Figura 101 – Tipo de curva obtida nos ensaios de competição.

3.1. “Binding” de (Z)- e (E)-1-alkil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis e derivados

Nas tabelas 86 e 87 estão representadas as constantes de afinidade de alguns (Z)- e (E)-1-alkil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis e derivados (**183a-d**), (**184a-f**), (**185a-d**), (**186a-f**), (**187c**) e (**188b,e**), determinadas através de ensaios de união competitiva de radioligandos. Os valores de K_i apresentados na tabela 86 são dos ensaios

efectuados em DMSO e na tabela 87 são apresentados os resultados dos ensaios efectuados usando etanol como solvente. Como referências foram usados os fármacos **SR141716A**, **SR144528** e **AM251**. Os valores de K_i calculados estão afectados de um erro que varia entre 33 e 60%, o que se deve provavelmente à elevada fixação não específica que ocorre nestes ensaios. Há alguns compostos que são excepção, para os quais o valor de K_i apresenta um erro muito menor, tais como:

- **(183d)** $K_i = 6290 \pm 393$ (erro: 6,2%);
- **(188b)** $K_i = 3681 \pm 290$ (erro: 7,9%).

Os resultados do “binding” de (Z)- e (E)-1-alkuil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis e derivados (**183a-d**), (**184a-f**), (**185a-d**), (**186a-f**), (**187c,d**) e (**188e**), serão discutidos agrupando os compostos de acordo com o substituinte na posição *para* do anel do grupo estirilo. As análises das experiências de união competitiva de radioligandos para obter as constantes de inibição ou de afinidade (K_i) foram efectuadas por regressão não-linear usando o programa EBDA - LIGAND (disponível no Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade do País Vasco).

³ H]-CP-55,940	CB ₁	
Composto	K_i (nM)	n
AM251	$4,85 \pm 1,71$	5
184a	527 ± 124	3
184b	9467 ± 5001	3
184b	>10000	3
184f	6775 ± 1062	3
184d	>10000	3
186a	>10000	3

Tabela 86 – Estudos de “binding” de alguns (Z)- e (E)-1-alkuil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis e derivados contra o radioligando selectivo [³H]-CP-55,940 (referência: AM251; solvente: DMSO). (Os valores de K_i calculados são expressos como sendo a média \pm erro padrão da média de três experiências).

³ H]-CP-55,940	CB ₁	
Composto	K _i (nM)	n
SR141716A	3,73 ± 2,5	5
SR144528	935 ± 471	5
AM251	4,85 ± 1,71	5
183a	1475 ± 694	3
183b	5034 ± 3020	3
183c	8744 ± 3298	3
183d	6290 ± 393	3
184a	225 ± 209	3
184b	2126 ± 542	3
184c	>10000	3
184d	>10000	3
184e	2736 ± 1552	3
184f	>10000	3
185a	1378 ± 660	3
185b	173 ± 145	3
185c	1225 ± 522	3
185d	>10000	3
186a	8382 ± 2933	3
186b	3279 ± 1311	3
186c	53 ± 33	3
186d	>10000	3
186e	2736 ± 1552	3
186f	4814 ± 2647	3
187c	1138 ± 575	3
187d	3681 ± 290	3
188e	>10000	3

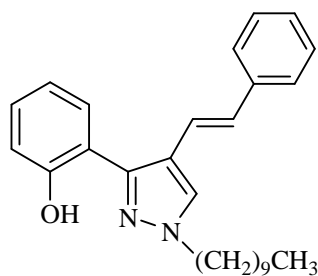
Tabela 87 – Estudos de “binding” de (*Z*)- e (*E*)-1-alkil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis e derivados, contra o radioligando selectivo [³H]-CP-55,940 (referências: SR141716A, SR144528 e AM251; solvente: etanol). (Os valores de K_i calculados são expressos como sendo a média ± erro padrão da média de três experiências).

3.1.1. Derivados não substituídos na posição *para* do anel do grupo estirilo

Relativamente aos compostos **(184a,b)** e **(186a,b)** que possuem o grupo estirilo com configuração *trans* verificámos que a afinidade é mais elevada quando a cadeia alifática se encontra ligada ao átomo de azoto N-1, o mais afastado do grupo hidroxilo, do que quando esta cadeia se encontra ligada ao átomo de oxigénio do grupo 2'-OH, independentemente de ser uma cadeia de 10 ou 12 átomos de carbono. Contudo, parece ser mais favorável a presença de uma cadeia de 10 átomos de carbono ligada ao átomo de azoto. O composto **(184a)** reúne esses requisitos e apresenta uma elevada afinidade tanto em etanol ($K_i = 225 \pm 209$) como em DMSO ($K_i = 527 \pm 124$). Quando a cadeia está ligada ao átomo de oxigénio do grupo 2'-hidroxilo, apresenta maior afinidade o composto que contém uma cadeia com 12 átomos de carbono. De qualquer modo, este tipo de compostos apresenta sempre uma baixa afinidade (na ordem micromolar ou até mesmo sub-micromolar). Provavelmente uma cadeia de 12 átomos de carbono ligada ao azoto causa maior impedimento estéreo e, por isso, estes compostos têm menor afinidade.

Se a configuração do grupo estirilo for *cis*, verificámos que no caso da cadeia alifática de 10 átomos de carbono a afinidade dos compostos com a cadeia no átomo de azoto **(183a)** ou com a cadeia ligada ao átomo de oxigénio do grupo 2'-OH **(185a)**, é semelhante $K_i = 1475 \pm 694$ e $K_i = 1378 \pm 660$ ou 1463 ± 541 , respectivamente. Quando a cadeia carbonada tem 12 átomos de carbono e se encontra ligada ao átomo de azoto N-1 a afinidade do composto diminui de $K_i = 1475 \pm 694$ para $K_i = 5034 \pm 3020$. No entanto, se a cadeia de 12 carbonos estiver ligada ao átomo de oxigénio o composto apresenta elevada afinidade ($K_i = 173 \pm 145$), sendo o composto **(185b)** um dos compostos com maior afinidade.

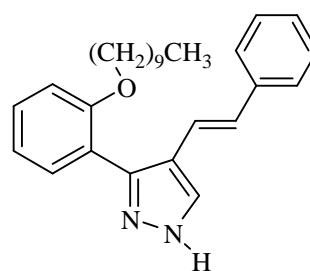
Estes resultados indicam que a cadeia em N-1 não deverá possuir mais de 10 átomos de carbono. Por outro lado não parece que o grupo hidroxilo na sua forma livre seja um requisito essencial para afinidade do composto pelo receptor.



184a

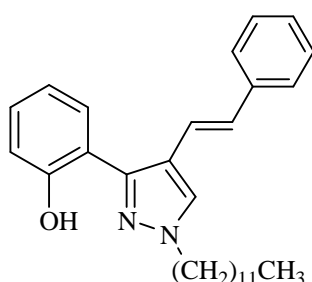
$K_i = 527 \pm 124$ (DMSO)

$K_i = 225 \pm 209$ (Etanol)



186a

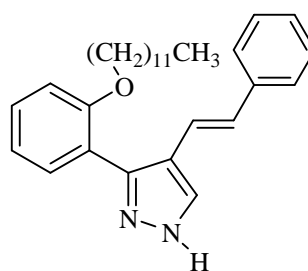
$K_i = 8382 \pm 2933$ (Etanol)



184b

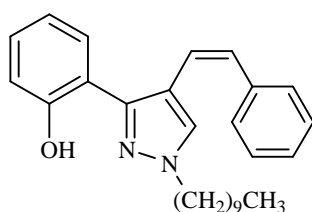
$K_i = 2126 \pm 542$ (Etanol)

$K_i = 9467 \pm 500$ (DMSO)



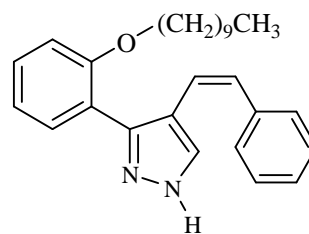
186b

$K_i = 3279 \pm 1311$ (Etanol)



183a

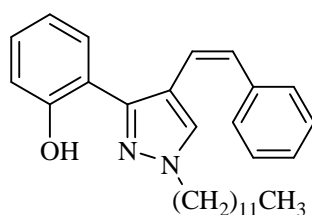
$K_i = 1475 \pm 694$ (Etanol)



185a

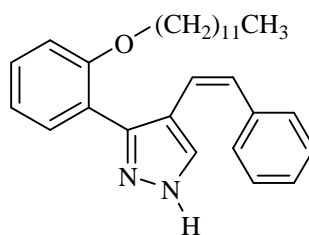
$K_i = 1378 \pm 660$ (1º ensaio) (Etanol)

$K_i = 1463 \pm 541$ (2º ensaio) (Etanol)



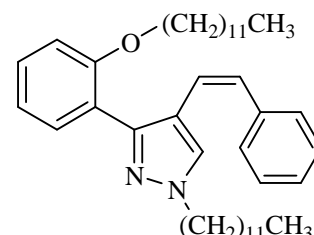
183b

$K_i = 5034 \pm 3020$ (Etanol)



185b

$K_i = 173 \pm 145$ (Etanol)



187d

$K_i = 3681 \pm 290$ (Etanol)

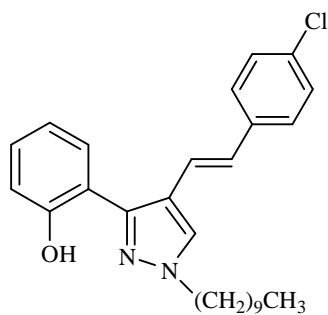
3.1.2. Derivados com um átomo de cloro na posição *para* do anel do grupo estirilo

De entre os compostos clorados que apresentam o grupo estirilo em configuração *trans* a afinidade é maior quando existe uma cadeia alifática de 10 átomos de carbono ligada ao átomo de oxigénio do grupo 2'-OH (**186c**). Se a cadeia tiver 12 átomos de carbono, os compostos apresentam baixa afinidade quer a cadeia esteja ligada ao átomo de oxigénio quer se encontre ligada ao átomo de azoto mais afastado do grupo 2'-hidroxilo ($K_i > 10000$).

Nota: O composto (**184d**) ($K_i > 10000$) não dissolveu bem em etanol o que pode ter influenciado o resultado deste ensaio.

Se a configuração do grupo estirilo for *cis* verifica-se que os compostos com maior afinidade são aqueles que possuem uma cadeia de 10 átomos de carbono ligada ao grupo 2'-OH (**185c**) e (**188c**) e que apresenta menor afinidade o composto que possui essa cadeia exclusivamente no átomo de azoto N-1 (**183c**). Estes resultados sugerem ser determinante a presença de uma cadeia ligada ao átomo de oxigénio para aumentar a afinidade do composto. No entanto a existência de uma outra cadeia além dessa ligada ao átomo de azoto já não é relevante para a afinidade uma vez que os compostos (**185c**) e (**187c**) têm afinidades semelhantes. Quando a cadeia tem 12 átomos de carbono, o composto que apresenta a cadeia ligada ao átomo de oxigénio (**185d**) apresenta menor afinidade do que o composto (**183d**). Contudo, ambos têm uma afinidade muito baixa, na ordem dos micromolar ou mesmo sub-micromolar.

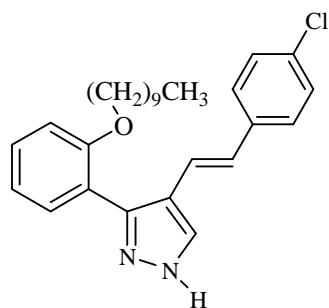
Face a estes resultados concluiu-se que a presença do átomo de cloro não é importante para a ligação ao receptor. A cadeia ligada ao azoto não deverá possuir mais de 10 átomos de carbono. Além disso pode-se constatar, mais uma vez, que não é necessário que o grupo hidroxilo esteja livre para que haja afinidade do composto para o receptor.



184c

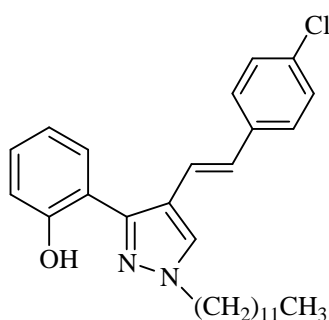
$K_i > 10000$ (Etanol)

$K_i = 1280 \pm 508$ (DMSO)



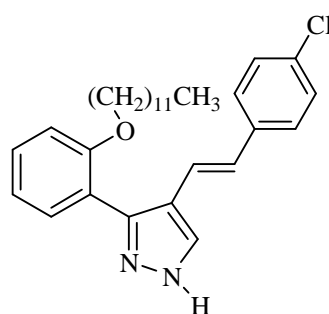
186c

$K_i = 53 \pm 33$ (Etanol)



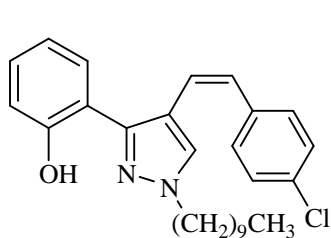
184d

$K_i > 10000$ (Etanol)



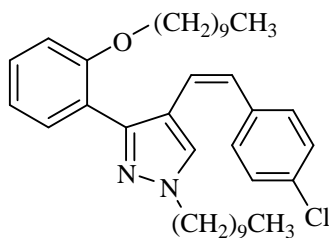
186d

$K_i > 10000$ (Etanol)



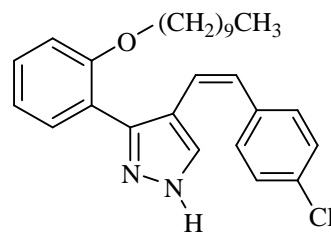
183c

$K_i = 8744 \pm 3298$ (Etanol)



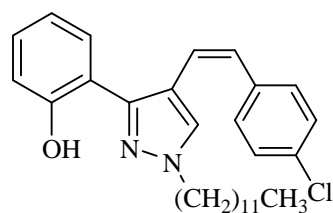
187c

$K_i = 1138 \pm 575$ (Etanol)



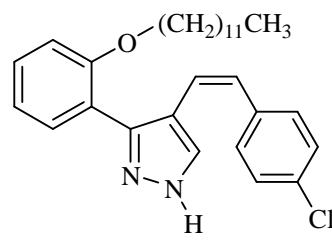
185c

$K_i = 1225 \pm 522$ (Etanol)



183d

$K_i = 6290 \pm 393$ (Etanol)

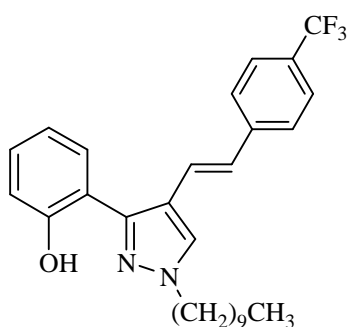


185d

$K_i > 10000$ (Etanol)

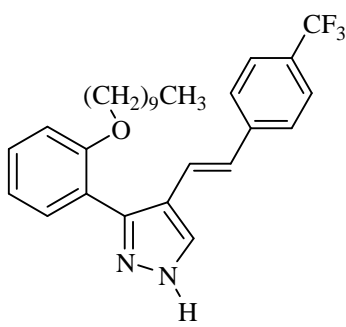
3.1.3. Derivados com o grupo trifluorometilo na posição *para* do anel do grupo estirilo

Só foram estudados os compostos que apresentam o grupo estirilo com configuração *trans*. No caso destes derivados apresentam maior afinidade os compostos que possuem uma cadeia carbonada de 10 ou 12 átomos de carbono ligada ao átomo de oxigénio do grupo 2'-OH (**186e**) e (**186f**). No entanto, quando a cadeia carbonada possui 10 átomos de carbono o composto apresenta maior afinidade.



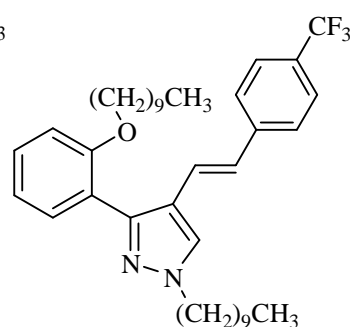
184e

$K_i > 10000$ (Etanol)



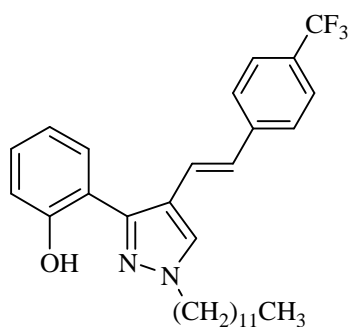
186e

$K_i = 2736 \pm 1552$ (Etanol)



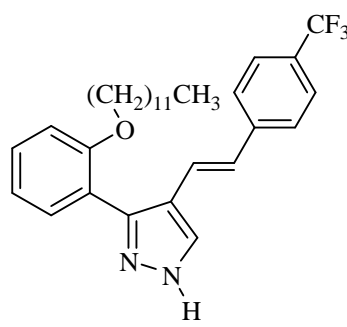
188e

$K_i > 10000$ (Etanol)



184f

$K_i > 10000$ (Etanol)



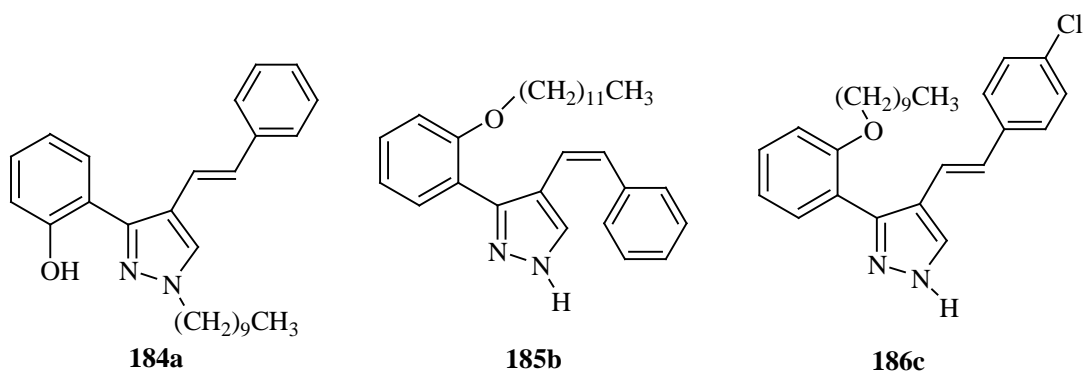
186f

$K_i = 4814 \pm 2647$ (Etanol)

3.2. Conclusões

A análise dos resultados obtidos nos ensaios de competição realizados para os (Z)- e (E)-1-alkil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1H-pirazóis e derivados permitiram retirar algumas conclusões sobre a estrutura - afinidade destes compostos para receptores canabinóides tipo CB₁:

- não é necessário que o grupo 2'-OH se encontre livre para que estes compostos tenham afinidade. Pelo contrário quase sempre os derivados que apresentam uma cadeia no átomo de oxigênio apresentam maior afinidade do que os derivados que apresentam a cadeia ligada ao átomo de azoto N-1. Este resultado deriva de haver um menor impedimento estérico em torno do anel pirazólico quando a cadeia se encontra ligada ao átomo de oxigênio;
- não deve haver um envolvimento de grupos hidroxilo em ligações de hidrogênio, porque já estão envolvidos na ligação de hidrogênio intramolecular;
- o tamanho da cadeia tem alguma influência na afinidade. A presença de uma cadeia alifática de 10 átomos de carbono traduz-se geralmente num aumento da afinidade relativamente ao composto análogo mas que possui uma cadeia alifática com 12 átomos de carbono. Seria interessante avaliar o efeito de cadeias alifáticas com menos de 10 átomos de carbono;
- a presença do átomo de cloro ou do grupo trifluorometilo não é importante para a afinidade do composto;
- os compostos **(184a)**, **(185b)** e **(186c)** são os que têm menor valor de K_i , portanto os que têm uma afinidade mais elevada para receptores canabinóides do tipo CB₁, particularmente o derivado **(186c)**.



$K_i = 225 \pm 209$ (Etanol)

$K_i = 173 \pm 145$ (Etanol)

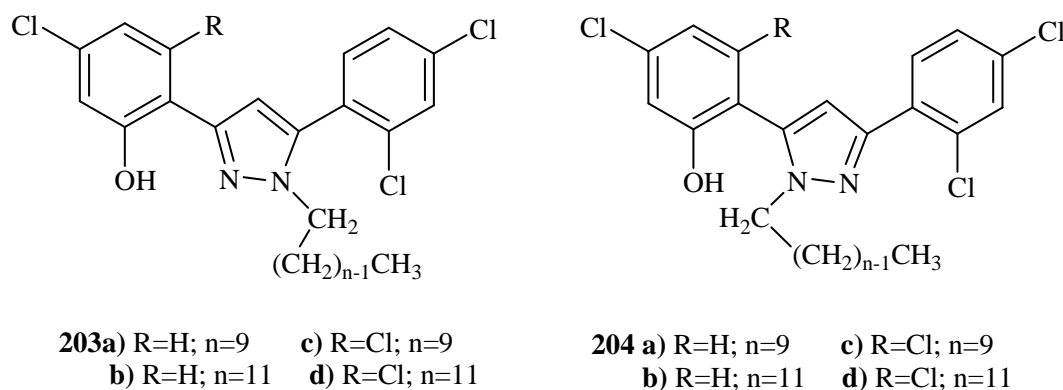
$K_i = 53 \pm 33$ (Etanol)

Estes compostos são ligandos com elevada afinidade quando comparados com o fármaco de referência **SR144528** ($K_i = 935 \pm 471$). Ainda assim não são suficientemente potentes para aplicação terapêutica (a afinidade exigida deve estar entre 0,1 e 50 nM). Mais

estudos seriam necessários para avaliar a eficácia destes compostos, isto é, para avaliar a sua actividade agonista ou antagonista. Todos os outros compostos testados apresentaram afinidade micromolar para os receptores canabinóides.

Estes resultados abrem novas possibilidades para tentar melhorar a afinidade destes compostos para receptores CB₁, que passam por exemplo pela diminuição do tamanho da cadeia alquílica e/ou pela introdução de outros grupos na molécula diferentes do grupo cloro ou trifluorometilo.

3.3. “Binding” de 1-alkuil-3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis e 1-alkuil-5-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis



Nestes ensaios de binding usamos o **WIN55212-2** como referência para determinar a afinidade não específica, por ser um composto com afinidade para receptores tipo CB₁ elevada e bem conhecida.

Os estudos de “binding” efectuados para os 1-alkuil-3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**203a-d**) e 1-alkuil-5-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**204a-d**) em amostras de córtex frontal humano, revelaram que estes compostos possuem uma afinidade baixa ou moderada para receptores CB₁. A afinidade mais elevada (**K_i = 3060±1820**) foi observada para o pirazol (**204d**). A tabela 88 apresenta as afinidades de todos os compostos testados usando como referência o **AM251** [(1-piperidinil)-5-(4-iodofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida] que é um antagonista de receptores CB₁.

Composto	K _i (nM)	n	Composto	K _i (nM)	n
AM251	4,85 ± 1,71	5			
203a	>10000	3	203c	>10000	3
204a	>10000	3	204c	5650 ± 3540	3
203b	>10000	3	203d	>10000	3
204b	>10000	3	204d	3060 ± 1820	3

Tabela 88 – Estudos de “binding” dos pirazóis (**203a-d**) e (**204a-d**) contra o radioligando selectivo [³H]-CP-55,940 (referência: AM251; solvente: DMSO) (Os valores de K_i calculados são expressos como sendo a média ± erro padrão da média de três experiências).

Os únicos compostos que apresentam afinidade são o (**204c**) (1160 vezes menor do que a afinidade do AM251) e (**204d**) (630 vezes menor do que a afinidade do AM251), que possuem ambos a cadeia alquílica no átomo de azoto mais próximo do grupo fenol que apresenta dois átomos de cloro como substituintes. Nos compostos da série (**203**) existe uma ponte de hidrogénio intramolecular O—H···N que parece contribuir negativamente para o “binding”. O tamanho da cadeia alifática tem um efeito positivo, isto é, a afinidade é tanto maior quanto maior é a cadeia (de n=9 a n=11, o “binding” aumenta quase para o dobro). Estes resultados abrem novas possibilidades para tentar melhorar a afinidade destes compostos para receptores CB₁, que passam por exemplo pelo aumento da cadeia alquílica.

4. Procedimento experimental

Parte A: Preparação de reagentes

Tampão Tris-Sacarose (pH: 7,4)

Solvente: Água miliQ (1l)

Tris 50 mM [Tris(hidroximetil)aminometano]	Mr = 121,1	6,055 g/l
Sacarose 250 mM	Mr = 342,3	85,56 g/l
EDTA 1mM	Mr = 368,4	0,368 g/l
Ajustar o pH a 7,4 usando HCl 6N		

Tampão Tris-Incubação (pH: 7,4)

Tris 50 mM [Tris(hidroximetil)aminometano]	Mr = 121,1	6,055 g/l
EDTA 1mM	Mr = 368,4	0,368 g/l
MgCl ₂ 3mM	Mr = 203,31	0,61 g/l
Ajustar o pH a 7,4 usando HCl 6N		
Adicionar BSA 0,1%		

Solução de etanol para diluir o radioligando

Etanol 6% + HCl 2,5 mM

30 ml etanol + 0,102 ml HCl (prefazer um volume final de 500 ml usando água bidestilada).

Parte B: Preparação das membranas

1. Deixar descongelar a amostra (num banho de gelo, para evitar variações bruscas de temperatura).
2. Dividir a amostra em 6 pequenos pedaços de 200 mg cada, aproximadamente.
3. Colocar os pedaços de membrana em tubos de centrífuga (6 tubos).
4. Adicionar a cada tubo 5 ml de tampão tris-sacarose a 4°C.
5. Homogeneizar com o ultra – turrax à velocidade máxima durante 15 segundos.

6. Centrifugar o homogeneizado a 3000 rpm (numa centrífuga sorvall RC-5 rotor SM-24) durante 10 minutos a 4°C.
7. Decantar com muito cuidado o líquido sobrenadante e desprezar o sólido. Centrifugar novamente o líquido a 18000 rpm durante 10 minutos a 4°C.
8. Desprezar o líquido sobrenadante e ressuspender a fracção de membranas com uma vareta de vidro, inicialmente em 0,1 ml de tampão tris-incubação. Agitar no vórtex e adicionar 1,9 ml de tampão tris-incubação, perfazendo um volume final de 2 ml.
9. Incubar o precipitado ressuspendido num banho a 37°C durante 15 minutos.
10. Centrifugar a 18000 rpm durante 10 minutos a 4°C.
11. Desprezar o líquido sobrenadante e ressuspender a fracção de membranas com uma vareta de vidro inicialmente em 0,1 ml de tampão tris-incubação. Agitar no vórtex e adicionar 1,9 ml de tampão tris-incubação, perfazendo um volume final de 2 ml.
12. Centrifugar a 18000 rpm durante 10 minutos a 4°C.
13. Desprezar o líquido sobrenadante e ressuspender a fracção de membranas final em tampão tris-incubação, primeiro em 0,1 ml e depois no volume total necessário para o ensaio.
14. Guardar no frigorífico.

Parte C: Preparação dos fármacos (ou dos compostos a testar)

Os tubos de ensaio usados no “binding” de canabinóides (tubos de vidro) devem ser previamente passados por sigmacote® (organopolisiloxano clorado em heptano) da Sigma-Aldrich e secos na estufa a 40°C. Este reagente é usado para formar um filme de silicone nas paredes do tubo de vidro impedindo a fixação dos canabinóides às paredes do tubo.

Em cada experiência de “binding” foram testados 6 compostos. Para cada fármaco foram preparadas soluções em 9 concentrações diferentes desde 10^{-3} a 10^{-11} M.

1. Preparar a solução de concentração 10^{-3} M. Sendo o volume de solução de fármaco adicionado em cada tubo igual a 40µl (V_2), o volume final em cada tubo 550 µl (V_1) e a concentração $C_1 = 10^{-3}$ M então: $C_1 V_1 = C_2 V_2$. Sabendo C_2 e a massa molar do composto a testar calcula-se a massa de composto a ser pesada.
2. A massa de composto pesada deveria ser dissolvida em 1000 µl de solvente (Etanol ou DMSO) se a pesagem fosse exacta. Como a pesagem dificilmente é exacta,

é necessário calcular o volume de solvente a adicionar:

$$V(\text{solvente}) = \frac{\text{massa de composto pesada} \times 1000}{\text{massa de composto calculada}} \quad (\text{microlitros})$$

3. Ao tubo correspondente à concentração 10^{-3} de cada fármaco, adicionar a massa de fármaco pesada e o correspondente volume de solvente calculado. Agitar no vórtex.
4. Aos restantes tubos (10^{-4} a 10^{-11}) de cada fármaco adicionar 900 μl de solvente.
5. As diluições, para cada um dos compostos a testar, são efectuadas procedendo deste modo: retirar 100 μl da solução 10^{-3} M e adicionar ao tubo 10^{-4} M. Agitar no vórtex. Retirar 100 μl da solução 10^{-4} M e adicionar ao tubo 10^{-5} M. Agitar no vórtex. Este procedimento repete-se para a preparação das outras soluções com concentrações desde 10^{-6} a 10^{-11} M.

Parte D: Preparação do radioligando

Para uma experiência na qual vão ser testados 6 compostos, são necessários 6 conjuntos de 30 tubos (9 tubos, um para cada solução do composto, cujas concentrações variam de 10^{-3} a 10^{-11} M, e um branco para 3 réplicas). Cada tubo leva 10 μl de radioligando. Prepararam-se 1900 μl de radioligando com a concentração de 0,0869 M.

$C_1V_1 = C_2V_2$, sendo $C_1=0,0869$ (dado tabelado); $C_2=10 \mu\text{l}$ e $V_1=1900$ então $V_2=17 \mu\text{l}$.

A solução de radioligando é preparada adicionando 17 μl de radioligando a 1883 μl da solução de etanol preparada em A num tubo de vidro passado por sigmacote. Agitar no vórtex e guardar no frigorífico.

Preparação do padrão do radioligando: retirar 10 μl de radioligando para um tubo de polietileno e adicionar líquido de cintilação (OptiPhase “HiSafe” II cocktail) e agitar.

Parte E: Preparação dos conjuntos de 30 tubos para os ensaios de “binding”

1. Os 30 tubos de vidro devem ser passados por sigmacote e secos.
2. Para cada réplica preparar o tubo correspondente ao branco: 400 μl de tampão com BSA, 40 μl de solvente (o solvente usado para dissolver o composto), 10 μl de radioligando, 100 μl de membrana.

3. Para cada réplica preparar os restantes tubos (10^{-3} a 10^{-11}): 400 μ l de tampão com BSA, 40 μ l de fármaco com a concentração adequada, 10 μ l de radioligando, 100 μ l de membrana.
4. Incubar os tubos num banho a 30°C durante 1 hora deixando um intervalo de 8 a 10 minutos entre cada conjunto de tubos para que se possa proceder à filtração dos tubos assim que são retirados do banho.

Parte F: Quantificação da união ligando-receptor

Após a incubação dos tubos procedeu-se à quantificação da união ligando-receptor. Este passo exige a separação do radioligando unido ao receptor, daquele que se encontra livre em solução. O método usado para efectuar esta separação foi a filtração rápida através de filtros de fibra de vidro (Whatman CF/C). Os fragmentos de membrana que contêm os complexos radioligando-receptor são retidos pelo filtro e o radioligando livre por ter dimensões mais pequenas que o complexo passa através do filtro. Para reduzir a fixação não específica os filtros foram previamente humedecidos com uma solução de polietilenimina a 0,1% o que diminui a união específica ao filtro. Depois da filtração, os filtros foram cortados e colocados, cada filtro num tubo de polietileno ao qual se adicionou líquido de cintilação (OptiPhase “HiSafe” II cocktail). Portanto temos no total 180 tubos de polietileno +1 que é a referência do radioligando. A radioactividade destes tubos foi medida num espectrómetro de cintilação líquida, análogo ao representado na figura 102 (6 minutos por cada tubo).



Figura 102 – Espectrómetro de cintilação líquida análogo ao usado na quantificação da união ligando-receptor.

As análises das experiências de “binding” - união competitiva de radioligandos para obter as constantes de inibição ou de afinidade (K_i) foram efectuadas por regressão não-linear usando o programa EBDA – LIGAND (disponível no Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade do País Vasco).

5. Bibliografia

1. Ver referência 2 do Capítulo 1 da Parte II.
2. A. Zettner, *Clin. Chem.* **1973**, 19/7, 699.
3. J. A. G. Sevilla, A. Pasos, *Receptores para neurotransmissores*, monografias de neurociências, ediciones en neurociências, **2003**, 2ª Edição, p. 31.
4. <http://www.graphpad.com/www/radiolig/radiolig1.htm>
5. http://www.pdg.cnb.uam.es/cursos/Barcelona2002/pages/Farmac/Comput_Lab/Radioligandos/Mailman_Boyer/frame2.htm.

Conclusões Gerais

Conclusões Gerais

Parte I

No capítulo 1 estudou-se a reacção de Wittig de 3-formilcromonas (**8**) e (**22b-d**) com iletos benzílicos (semi-estabilizados). A reacção origina uma mistura de (*Z*)- e (*E*)-3-estirilcromonas isoméricas (**23a-p**) e (**24a-p**). As (*Z*)-3-estirilcromonas são o produto maioritário, enquanto que as (*E*)-3-estirilcromonas são obtidas em rendimentos muito baixos (4-12%).

O estudo da condensação de 3-formilcromonas (**8**) e (**22b,c**) com ácidos fenilacéticos *orto*- e *para*-substituídos em condições de aquecimento clássicas e sob radiação microondas permitiu a obtenção de derivados de (*E*)-3-estirilcromonas. Trata-se de uma reacção do tipo da condensação de Knoevenagel, seguida de descarboxilação. Relativamente à reacção de Wittig, este método apresenta a vantagem de ser diastereosselectivo. As (*E*)-3-estirilcromonas foram obtidas com rendimentos elevados usando um excesso de ácido fenilacético na presença de *terc*-butóxido de potássio. Na ausência desta base, a (*E*)-4'-nitro-3-estirilcromona (**24m**) foi obtida com um rendimento moderado. Este dado indica que a presença de um grupo sacador na posição *para* do anel aromático do ácido fenilacético favorece a reacção de condensação. Por outro lado concluiu-se, aquando da síntese das 3-estirilcromonas (**24b**) e (**24c**), sob irradiação com microondas, que a presença de grupos dadores de electrões (metoxilos) no anel A da cromona poderão contribuir para a diminuição da electrofilicidade do grupo formilo da 3-formilcromona, que por este motivo não será tão reactiva.

O estudo comparativo entre as condições de aquecimento clássicas e a reacção sob irradiação com microondas revelou a eficiência deste tipo de radiação essencialmente no encurtamento do tempo de reacção. Por exemplo, uma reacção que em condições de aquecimento clássicas demora 24 horas foi efectuada sob irradiação com microondas numa hora, com rendimentos elevados.

A condensação de 3-formilcromonas com ácidos fenilmalónicos sob radiação microondas originou as (*E*)-3-estirilcromonas (**47a**) e (**47b**) com rendimentos elevados. Esta reacção segue também um mecanismo do tipo da condensação de Knoevenagel, no entanto no caso dos ácidos fenilmalónicos ocorrem duas descarboxilações sucessivas.

O trabalho descrito no capítulo 2 permitiu-nos concluir que as (Z)- e (E)-3-estirilcromonas são bons precursores para a síntese de (Z)- e (E)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**82a-l**) e (**83a-q**), respectivamente. Estes pirazóis foram obtidos em elevados rendimentos através da reacção da 3-estirilcromona apropriada com o hidrato de hidrazina à temperatura ambiente. No entanto, verificou-se que a síntese a partir das (Z)-3-estirilcromonas (**23m-p**) contendo um grupo nitro na posição *para* do anel do grupo estirilo não origina os correspondentes (Z)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis. Nestes casos ocorre uma isomerização da ligação dupla do grupo estirilo dando origem ao isómero (E) (**83m-p**). O carácter sacador do grupo nitro prevalece relativamente ao efeito sacador do grupo carbonilo do núcleo da cromona, e como tal a reacção segue um mecanismo ligeiramente diferente, envolvendo o grupo estirilo.

A *N*-acetilação de (Z)- e (E)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**82a,e,i**) e (**83a,e,i,m,q**) em meio básico deu origem aos correspondentes (Z)- e (E)-1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**167a,b,c**) e (**168a,b,c,d,e**) com rendimentos moderados. É necessário controlar as condições reaccionais, principalmente a quantidade de cloreto de acetilo adicionada, de modo a evitar a formação do derivado diacetilado. Nos pirazóis (**82a,e,i**) e (**83a,e,i,m,q**) o átomo de azoto N-2, o mais próximo do grupo 2'-hidroxilo, estabelece uma ligação por ponte de hidrogénio com o este grupo (2'-OH), por isso, a monoacetilação ocorre no átomo de azoto mais afastado do grupo 2'-hidroxilo (o N-1) e a diacetilação ocorre no grupo 2'-hidroxilo.

Derivados de 1-acetil-5-aryl-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrol[3,4-*g*]-1*H*-indazóis (**172a-e**) e (**174a-c**) foram obtidos através da reacção de cicloadição de Diels-Alder de (Z)- e (E)-1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**167a-c**) e (**168a-e**) com a *N*-metilmaleimida sob radiação microondas, na ausência de solvente. Este é o primeiro exemplo de reacções de cicloadição de 4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis como dienos. Estabeleceu-se assim uma nova metodologia de síntese de derivados de 1*H*-indazóis eficiente e amigável ao ambiente. Os 1-acetil-5-aryl-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrol[3,4-*g*]-1*H*-indazóis (**172a-e**) e (**174a-c**) foram obtidos em bons rendimentos e a reacção é estereosseletiva, tendo-se obtido os cicloaductos *endo*. Em condições de aquecimento clássicas estas reacções não ocorrem ou originam os cicloaductos pretendidos em quantidade vestigial.

Os resultados obtidos nas reacções sob radiação microondas indicam que os (*Z*)-1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**167a-c**) são menos reactivos do que os (*E*)-1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**168a-e**), provavelmente devido ao impedimento estéreo causado pelo grupo fenilo da posição β . Concluiu-se também que os grupos sacadores de electrões na posição *para* do anel do grupo estirilo aumentam a reactividade dos pirazóis. A presença de grupos sacadores de electrões na posição *para* do anel do grupo estirilo dos pirazóis (**168b,d**) favorece a formação de um composto secundário na reacção de Diels-Alder, resultante da adição de uma segunda molécula de *N*-metilmaleimida ao aducto parcialmente oxidado. O grupo sacador deve favorecer a saída do próton H-5 induzindo deste modo a oxidação parcial do cicloaducto e consequente formação de um novo sistema diénico capaz de reagir com outra molécula do dienófilo.

A reacção do (*E*)-1-acetil-3-(2-hidroxifenil)-4-(4-nitroestiril)-1*H*-pirazol (**168d**) com a *N*-fenilmaleimida originou o cicloaducto *endo* 1-acetil-7-fenil-3-(2-hidroxifenil)-5-(4-nitroestiril)-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrol[3,4-*g*]-1*H*-indazol (**177**) com um rendimento moderado (49%). Além do aducto de Diels-Alder obteve-se também o aducto oxidado (**178**) com um rendimento de 5%.

Na reacção do (*E*)-1-acetil-3-(2-hidroxifenil)-4-(4-nitroestiril)-1*H*-pirazol (**168d**) com o acetilenodicarboxilato de dimetilo (DMAD) não se observou a formação do cicloaducto resultante de uma reacção de Diels-Alder. Em vez disso ocorreu a clivagem do grupo acetilo e a adição conjugada do azoto N-1 do pirazol ao DMAD dando origem ao composto (**179**). Serão necessários mais estudos para encontrar melhores condições reaccionais para efectuar a reacção de Diels-Alder com este dienófilo.

Comprovou-se a eficiência da tecnologia da radiação microondas face ao aquecimento clássico (banho de óleo) em reacções de Diels-Alder de anéis heterocíclicos pouco reactivos como os 4-estiril-1*H*-pirazóis. As reacções sob radiação microondas e na ausência de solvente tornam-se cada vez mais atractivas pela sua simplicidade de execução e fácil purificação, baixo custo e por serem menos poluentes.

A oxidação dos 1-acetil-5-aryl-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxo-5,5a,8a,8b-tetra-hidropirrol[3,4-*g*]-1*H*-indazóis (**172a-e**) e (**174a-c**) com DDQ sob radiação microondas deu origem aos correspondentes 1*H*-indazóis e durante a oxidação ocorre também a *N*-desacetilação. Num só passo efectuou-se a oxidação e desprotecção destes derivados convertendo-os em 5-aryl-3-(2-hidroxifenil)-7-metil-6,8-dioxopirrol[3,4-*g*]-1*H*-

indazóis (**180a-e**). A oxidação dos cicloaductos *endo* (**172a-e**), obtidos a partir dos (*E*)-1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**168a-e**), ocorre mais facilmente do que a oxidação dos cicloaductos *endo* (**174a-c**) obtidos a partir dos (*Z*)-1-acetil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**167a-c**). Neste caso os rendimentos obtidos na síntese dos 1*H*-indazóis (**180a-c**) são mais baixos do que quando estes são obtidos a partir dos cicloaductos (**172a-c**) e recupera-se uma maior percentagem de cicloaducto tetra-hidroaromático que não foi oxidado. Uma explicação para estes resultados poderá estar relacionada com as diferenças estruturais dos cicloaductos (**172a-e**) e (**174a-c**) e com o mecanismo da oxidação com DDQ que envolve uma eliminação *cis* 1,4. Este tipo de eliminação é mais favorável nos cicloaductos (**172a-e**) uma vez que os prótons H-5 e H-8b estão em posição *cis*. Nos isómeros (**174a-c**) além de existir um maior impedimento estéreo os prótons H-5 e H-8b estão para lados opostos, isto é em configuração *trans*. Alguns aspectos desta reacção estão ainda sob investigação e os resultados serão posteriormente publicados.

Pretende-se futuramente encontrar condições reaccionais que permitam aumentar o rendimento das reacções de cicloadição, sobretudo daquelas em que se usa a *N*-fenilmaleimida ou o acetilenodicarboxilato de dimetilo como dienófilo. Mais estudos serão necessários para encontrar um método mais eficiente para efectuar a oxidação dos cicloaductos sintetizados. Em alguns casos, sobretudo na oxidação dos derivados onde se obteve uma maior percentagem de aducto parcialmente oxidado, poderá ser necessário prolongar tempo de reacção. Para minimizar a degradação da mistura reaccional a alternativa será efectuar as reacções de oxidação em condições mais suaves, por exemplo em condições de aquecimento clássicas, noutros solventes e/ou a temperaturas mais baixas.

Parte II

As reacções de *N*-alquilação de (*Z*)- e (*E*)-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**82a,e**) e (**83a,e,q**), originam derivados alquilados no átomo de azoto N-1 (**183** e **184**) e derivados alquilados no grupo hidroxilo (**185** e **186**), independentemente do substituinte presente no anel aromático do grupo estirilo. O composto alquilado em N-1 é o maioritário. Em alguns casos obteve-se também o composto dialquilado mas em baixos rendimentos. Nos 4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis (**82a,e**) e (**83a,e,q**) a existência de uma ponte

de hidrogénio intramolecular entre o grupo 2'-hidroxilo (2'-OH) e o átomo de azoto que lhe está mais próximo (N-2) deve dificultar a alquilação nesse átomo de azoto. A monoalquilação ocorre preferencialmente em N-1, posição menos impedida, relativamente à monoalquilação no grupo 2'-hidroxilo como demonstram os rendimentos em que foram obtidos os compostos *N*-alquilados e *O*-alquilados. A dialquilação ocorre no grupo 2'-hidroxilo. Verificou-se que é difícil obter um único produto. Contudo uma escolha cuidadosa das condições reaccionais nomeadamente, a quantidade de agente alquilante e o tempo da reacção poderão favorecer a formação do composto pretendido.

Foi desenvolvida uma metodologia de síntese de 1-alkil-3(5)-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**203a-d**) e (**204a-d**) a partir de clorofenóis, do 2,4-diclorobenzaldeído ou do 2,4-diclorobenzoato de etilo. A alquilação de 3(5)-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**194a,b**) com o haleto de alkilo apropriado em meio básico não originou os 1-alkil-3(5)-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**203a-d**) e (**204a-d**) pretendidos. Nestas condições obtiveram-se os derivados dialquilados 3-(4-cloro-2-deciloifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1*H*-pirazóis (**196a,b**) como produtos maioritários e os 3(5)-(4-cloro-2-deciloifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**195a,b**) e 5-(4-cloro-2-deciloifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-decil-1*H*-pirazóis (**197a,b**), como produtos secundários. Os derivados (**203a-d**) e (**204a-d**) foram obtidos através da alquilação de 3(5)-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**200a,b**). A reacção de alquilação com haletos de alkilo de cadeia longa (cadeias de 10 e de 12 átomos de carbono) originou uma mistura de isómeros *N*-alquilados os 1-alkil-3(5)-(2-benziloxi-4-clorofenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**201a-d**) e (**202a-d**). A clivagem do grupo benzilo de (**201a-d**) e (**202a-d**) em meio ácido, originou os 1-alkil-3(5)-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5(3)-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis (**203a-d**) e (**204a-d**) pretendidos.

A avaliação biológica dos compostos do tipo pirazol alquilados apresentados na segunda parte deste trabalho demonstrou que os (*Z*)- e (*E*)-1-alkil-4-estiril-3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazóis, nomeadamente os derivados (**184a**), (**185b**) e (**186c**), são ligandos com elevada afinidade para receptores canabinóides do tipo CB₁, quando comparados com o fármaco de referência, o **SR144528**. Relativamente à estrutura destes

compostos e ao possível mecanismo envolvido na ligação aos receptores, concluiu-se que o grupo hidroxilo não deve participar em ligações de hidrogénio, pelo contrário apresentam maior afinidade os compostos que possuem a cadeia alquílica ligada ao átomo de oxigénio. A presença de um heteroátomo (Cl) ou grupo de átomos (CF₃) na posição *para* do grupo estirilo não é essencial para a afinidade. O aumento do tamanho da cadeia alquílica traduz-se geralmente numa diminuição da afinidade destes compostos apresentando maior afinidade os que possuem uma cadeia com 10 átomos de carbono. No futuro seria conveniente e pertinente sintetizar compostos análogos aos que possuem maior afinidade, **(185b)** e **(186c)** variando apenas o tamanho da cadeia alifática, introduzindo cadeias com menos de 10 átomos de carbono e proceder à avaliação da sua afinidade para este tipo de receptores, com o intuito de encontrar compostos com afinidade relevante para aplicação terapêutica (a afinidade exigida deve estar entre 0,1 e 50 nM).

Os 1-alkil-3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis **(203a-d)** e os 1-alkil-5-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2,4-diclorofenil)-1*H*-pirazóis **(204a-d)** possuem uma afinidade baixa ou moderada para receptores CB₁. Os compostos da série **(204)** são os que apresentam maior afinidade, em particular o composto **(204d)**. Verificou-se ainda que deve haver um envolvimento do grupo 2'-hidroxilo em ligações de hidrogénio. Note-se que nos compostos da série **(203)**, o facto de o grupo hidroxilo não poder estabelecer ligações de hidrogénio intermoleculares (pelo facto de já estar envolvido numa ligação de hidrogénio intramolecular) parece contribuir negativamente para o “binding”. No caso destes derivados o tamanho da cadeia alifática tem um efeito positivo, isto é, quanto maior é a cadeia (de n=10 a n=12, sendo n o número de carbonos, o “binding” aumenta quase para o dobro). Este resultado abre novas possibilidades para tentar melhorar a afinidade destes compostos para receptores CB₁, que passam por exemplo, pelo aumento da cadeia alquílica.

Atendendo à afinidade para receptores do tipo CB₁ do composto **(186c)** ($K_i = 53 \pm 33$) este pode ser considerado um potencial fármaco canabinérgico. No entanto seriam necessários mais estudos para avaliar a sua eficácia.

Os resultados obtidos na avaliação biológica destes compostos permitiram obter informação adicional sobre os requisitos estruturais necessários para a activação de receptores canabinóides do tipo CB₁. Esta informação poderá ser útil no desenho de novos medicamentos para serem usados no tratamento de patologias que são controladas

ou mediadas por receptores deste tipo.

O trabalho apresentado nesta dissertação deu origem a 4 artigos científicos, dois dos quais já foram publicados em revistas científicas que constam do *Science Citation Index** outro foi submetido a publicação** e encontra-se em preparação um quarto artigo.***

* “Condensation of Chromone-3-carboxaldehyde with Phenylacetic Acids: An Efficient Synthesis of (*E*)-3-Styrylchromones”, Vera L. M. Silva, Artur M. S. Silva, Diana C. G. A. Pinto, José A. S. Cavaleiro, Tamás Patonay, *Synlett*, **2004**, 15, 2717-2720.

* “Efficient Microwave-assisted Synthesis of Tetrahydroindazoles and Their Oxidation into Indazoles”, Vera L. M. Silva, Artur M. S. Silva, Diana C. G. A. Pinto and José A. S. Cavaleiro, *Synlett*, **2006**, 9, 1369-1373.

** “Synthesis and Pharmacological Evaluation of Chlorinated *N*-Alkyl-3- and 5-(2-hydroxyphenyl)pyrazoles as Potential CB₁ Cannabinoid Ligands” Vera L. M. Silva, Artur M. S. Silva, Diana C. G. A. Pinto, Nadine Jagerovic, Luis F. Callado, José A. S. Cavaleiro, José Elguero, submetido na revista *Eur. J. Med. Chem.*

*** Novel (*E*)- and (*Z*)-3-(2-hydroxyphenyl)-4-styrylpyrazoles from (*E*)- and (*Z*)-3-styrylchromones” Vera L. M. Silva, Artur M. S. Silva, Diana C. G. A. Pinto and José A. S. Cavaleiro, em preparação.

